

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 116

*Travail de la Clinique Médicale du Pr Pic et du Laboratoire
de l'Institut d'Hydrologie*

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

SUR

LE FOIE ET L'ARSENIC

Applications à la thérapeutique arsenicale
chez les hépatiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Max VAUTHEY

Assistant de l'Institut d'Hydrologie

Né à LYON (Rhône), le 14 Octobre 1903



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1927

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPERIMENTALES

SUR

LE FOIE ET L'ARSENIC

Application à la thérapeutique arsenicale
chez les hépathiques.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553412_0017

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 116

*Travail de la Clinique Médicale du Pr Pic et du Laboratoire
de l'Institut d'Hydrologie*

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

SUR

LE FOIE ET L'ARSENIC

Applications à la thérapeutique arsenicale
chez les hépatiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Max VAUTHEY

Assistant de l'Institut d'Hydrologie

Né à LYON (Rhône), le 14 Octobre 1903



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1927

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNEQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE
PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
	TIXIER
	BERARD
	X.
Clinique obstétricale et Accouchements	ROLLET
Clinique ophtalmologique	NICOLAS
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEPINE (J.)
Clinique neurologique et psychiatrique	MOURIQUAND
Clinique des maladies des enfants	VILLARD
Clinique des maladies des femmes	LANNOIS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	ROCHET
Clinique des maladies des voies urinaires	NOVE-JOSSERAND
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	CLUZET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	HUGOUNEQ
Chimie biologique et médicale	MOREL
Chimie organique et Toxicologie	BRETIN
Matière médicale et Botanique	GUIART
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	LATARJET
Anatomie	POLICARD
Histologie	DOYON
Physiologie	COLLET
Pathologie interne	CADE
Pathologie et Thérapeutiques générales	PAVIOT
Anatomie pathologique	PATEL
Chirurgie opératoire	ARLOING (F.)
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ETIENNE-MARTIN
Médecine légale	COURMONT (P.)
Hygiène	SAVY
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	AULIER
Pharmacie,	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

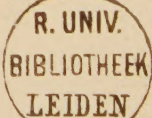
Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE



MM. PIC, président; MOURIQUAND, assesseur
PIÉRY et ROUBIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE
LE DOCTEUR RÉMY GASTON
(d'Aix-les-Bains)

A MA MÈRE

A MON PÈRE.
LE DOCTEUR PAUL VAUTHEY
(de Vichy)

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE DOCTEUR A. PIC
Professeur de Clinique Médicale

Hommage respectueux et reconnaissant au Maître dont les savantes leçons théoriques et cliniques nous ont permis de retirer tant de fruits.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. MOURIQUAND
*Professeur de Clinique Médicale Infantile et Hygiène
du premier âge*

Hommage de reconnaissance pour
les précieux enseignements que nous
avons recueillis à ses cours et à ses
cliniques, si remplis d'intérêt.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PIERY
Chargé du Cours d'Hydrologie thérapeutique

Que notre Maître en Hydrologie
veuille bien trouver ici l'expression
de notre reconnaissance pour son af-
fectueuse et constante sollicitude à
notre égard pendant tout le cours de
nos études médicales.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. ROUBIER
Médecin des Hôpitaux

En remerciement pour l'accueil si
aimable qu'il nous a toujours réservé
dans son service avec son affabilité
coutumière.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MILHAUD
Chef de Laboratoire à la Faculté

Nous le remercions bien vivement
de l'amicale bienveillance qu'il nous
a témoignée au Laboratoire de l'Institut
d'Hydrologie, en nous initiant à
l'expérimentation.

A MES MAÎTRES A LA FACULTÉ ET DANS LES HÔPITAUX
AUX MEMBRES DU CONSEIL DE L'INSTITUT D'HYDROLOGIE

Hommage reconnaissant.

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPERIMENTALES

SUR

LE FOIE ET L'ARSENIC

Applications à la thérapeutique arsenicale
chez les hépatiques

INTRODUCTION

« La thérapeutique depuis qu'elle tend à devenir, « sous l'impulsion d'EHRlich, *chimiothérapique*, se « préoccupe plus particulièrement du *tropisme* des médicaments toxiques qu'elle introduit dans l'organisme. « Faute de connaître l'affinité de tel ou tel produit pour « tel ou tel organe, des fautes graves peuvent être com- « mises, aboutissant à des accidents sérieux et parfois « à la mort » (MOREL, MOURIQUAND et POLICARD, 1912). Ces lignes, écrites par ces auteurs, il y a quinze ans, à l'occasion de leurs recherches sur l'hépatotropisme arsenical, n'ont pas perdu de leur actualité.

En effet, depuis cette époque, la thérapeutique arsenicale a pris une extension considérable et le traitement de la majorité des parasitoses, tant locales que générales, met actuellement en jeu une multitude d'agents médicamenteux dérivés de l'arsenic; si bien qu'à l'heure actuelle, l'élément arsenic est introduit dans l'organisme sous ses différentes formes, minérales et organiques, et par toutes les voies d'introduction possibles : intravei-

neuse, sous-cutanée, intramusculaire, intrarachidienne, buccale, rectale, respiratoire.

D'autre part, la question de l'*organotropisme arsenical* a conservé une importance de premier plan et a même pris, ces dernières années, une ampleur beaucoup plus grande; c'est ainsi que des recherches récentes, surtout américaines, ont montré l'*influence de la forme chimique* des arsenicaux sur leur organotropisme : alors que les *arsenicaux trivalents* expérimentés par MOREL, MOURIQUAND et POLICARD (1912-1914) présentent un hépatotropisme considérable, les *arsenicaux pentavalents*, récemment préconisés dans le traitement de la syphilis nerveuse et de la paralysie générale, présenteraient, au contraire, un neurotropisme marqué et un hépatotropisme faible. Cette affinité des pentavalents serait due au fait qu'ils ne deviendraient actifs qu'après avoir subi une réduction et qu'ils ne trouveraient la possibilité de cette réduction qu'au niveau du tissu nerveux et non au niveau du foie. Ce sont là des données nouvelles très intéressantes mais les conclusions de MOREL, MOURIQUAND et POLICARD sur l'importance du tropisme de l'arsenic pour la glande hépatique restent classiques.

De plus, parallèlement à la question du tropisme de l'arsenic pour le foie, il faut envisager le *rôle antitoxique du foie*, c'est-à-dire le rôle de défense du foie contre les poisons et en particulier contre l'arsenic. En effet, le foie présente une *action d'arrêt* et une *action de fixation* sur toutes les substances étrangères qui lui sont apportées par le courant sanguin, qu'il s'agisse de substances minérales ou de substances organiques. C'est là une vé-

ritable *action pexique* comme l'appellent DUJARDIN et DECAMPS (1925). Lorsque le foie reçoit des toxiques de nature organique, il les fait entrer dans des combinaisons non toxiques, solubles ou facilement éliminables, et cela par des processus de conjugaison (formation d'acide glycuronique), d'oxydation, de réduction ou d'hydratation. En ce qui concerne les modalités de cette action pexique vis-à-vis des minéraux et particulièrement des arsenicaux, nous nous demanderons plus loin s'il s'agit d'une fixation toute physique de l'arsenic sur le parenchyme hépatique ou si l'arsenic est fixé dans le protoplasma cellulaire sous une forme chimique particulière. Quoi qu'il en soit, et comme le dit le Professeur ROGER (1922), qui a étudié dans d'importants travaux l'action du foie sur les poisons, le foie emmagasine et conserve pendant fort longtemps les sels d'arsenic.

En somme, devant ces trois facteurs : extension de la thérapeutique arsenicale, hépatotropisme arsenical, rôle antitoxique du foie, on est en droit de se demander comment se fait le fonctionnement hépatique au cours de la thérapeutique arsenicale et si l'arsenic ne trouble pas et ne lèse pas, plus ou moins, la glande hépatique, cet organe aux fonctions si multiples et si complexes et dont les insuffisances, partielles ou totales, retentissent toujours d'une façon marquée sur tous les métabolismes de l'organisme. Et nous sommes ainsi amené à envisager les réactions réciproques entre le foie et l'arsenic, tant au point de vue physiologique qu'au point de vue pathologique et à étudier les *accidents hépatiques arsenicaux* qui constituent la manifestation extérieure et visible de ces réactions réciproques.

Les médecins n'ont pas toujours connu cette action quasi élective de l'arsenic sur le foie et, au point de vue clinique en particulier, il a fallu l'ère de l'arsénothérapie intensive et de ses accidents pour que l'on étudie plus systématiquement cette question.

Au point de vue historique, on peut distinguer deux grandes périodes, suivant les facteurs étiologiques en cause (empoisonnement, traitement) et suivant la forme chimique sous laquelle l'arsenic était introduit dans l'organisme (minérales, organiques).

1° PÉRIODE TOXICOLOGIQUE OU DE L'ARSENIC MINÉRAL. — Cette période s'étend depuis 1839, époque des travaux classiques d'ORFILA, jusque vers 1900, date à partir de laquelle est entrée dans la pratique courante la thérapeutique par les arsenicaux organiques.

Durant toute cette période, les accidents constatés étaient dûs aux arsenicaux minéraux, les seuls alors connus, et relevaient de la toxicologie et de la médecine légale; il s'agissait, en effet, d'empoisonnement, suicide ou homicide, le plus souvent avec l'acide arsénieux. Pendant longtemps, et jusque vers 1839, les seules **lésions** décrites étaient des lésions aiguës portant sur le tractus gastro-intestinal et les seuls symptômes observés étaient des signes digestifs d'intoxication aiguë. Parfois, on notait cependant quelques douleurs dans l'hypocondre droit au cours d'un syndrome abdominal douloureux et généralisé, et à l'autopsie une congestion hépatique intense. Mais c'étaient là les seules constatations faites à ce sujet.

ORFILA étudia, dès 1839, tant au point de vue clinique

qu'expérimental, les lésions du foie par l'arsenic et la localisation de l'arsenic dans le foie. C'est ainsi qu'à l'autopsie de l'assassin SOUFFLARD, qui s'était empoisonné avec de l'acide arsénieux, il constata l'état gras de son foie (ORFILA, 1852). Mais il étudia surtout la fixation de l'arsenic par le foie et montra par ses nombreuses expériences que c'est toujours dans le foie que l'on retrouve la plus forte proportion d'arsenic.

Mais la première observation véritablement clinique est celle de M. DE KARAJAN (cité par TARDIEU, 1867), qui, dans un cas d'empoisonnement par l'acide arsénieux observé à l'hôpital général de Vienne, avait constaté un syndrome d'*ictère grave* et, à l'autopsie, l'atrophie et la couleur jaune caractéristiques de la dégénérescence graisseuse aiguë du foie.

Les expérimentateurs étudièrent alors systématiquement la *stéatose arsenicale* du foie et ses conséquences au point de vue physiologique; les travaux initiaux à ce sujet sont ceux de SAIKOWSKY (1865) et de LOLLLOT (1868).

A partir de cette époque, les lésions anatomiques et les localisations toxicologiques de l'arsenic au niveau du foie sont bien connues et fournissent des données précises au médecin-légiste dans les affaires si fréquentes jusqu'au siècle dernier d'empoisonnement par l'arsenic.

2° PÉRIODE THÉRAPEUTIQUE OU DE L'ARSENIC ORGANIQUE.

— Cette période commence en 1900 avec l'introduction dans la thérapeutique des composés cacodyliques par A. GAUTIER, mais elle est caractérisée surtout par l'arséno-

thérapie intensive de la syphilis par les composés arsénobenzoliques, 606, puis 914.

Dès l'utilisation courante des arsénobenzènes, les cliniciens eurent l'attention attirée du côté du foie par l'apparition d'accidents plus ou moins graves, dont les plus typiques étaient les *ictères arsénobenzoliques* ou *novarsénobenzoliques*. La fréquence de plus en plus grande de ces accidents incita les expérimentateurs à étudier le déterminisme de ces ictères et leur pathogénie réelle. On *discuta* fort longtemps sur cette question et la distinction entre ictères précoces et ictères tardifs fut loin d'apporter la lumière.

Mais l'attention fut bientôt attirée sur d'autres accidents toxiques survenant au cours de la thérapeutique arsénobenzolique et en particulier sur des *accidents cutanés*, sur des syndromes hématologiques complexes, *syndromes anémiques* ou *syndromes hémorragipares*, parfois même sur des *accidents nerveux*. Souvent, au cours de leur description, on notait une atteinte hépatique concomitante, mais on ne pensait pas qu'elle pût jouer un rôle dans le déclenchement de ces accidents, autrement dit on n'y voyait pas une relation de cause à effet. Bien plus, on ne se demandait pas si cette insuffisance hépatique relevait de l'intoxication arsenicale ou d'une atteinte antérieure à toute thérapeutique arsenicale.

La solution de tous ces points d'interrogation aurait un intérêt considérable à la fois pour la prophylaxie et la thérapeutique des accidents arsenicaux.

C'est pourquoi nous avons voulu, dans ce travail, nous attacher à l'étude systématique des actions et des réac-

tions réciproques entre l'agent thérapeutique « Arsenic » et l'organe « Foie »; au point de vue *physiologique*, *physio-pathologique*, et surtout au point de vue *clinique* pour aboutir à l'énoncé d'*indications* ou de *contre-indications thérapeutiques*.

Et, au point de vue clinique en particulier, nous nous sommes proposé un double but :

1° Mettre en valeur le rôle d'une insuffisance hépatique antérieure — quelle qu'en soit la cause — dans le déclenchement d'accidents arsenicaux toxiques *au niveau du foie*.

2° Insister sur le rôle d'une déficience hépatique, soit antérieure, soit concomitante, dans l'apparition d'accidents arsenicaux *extra-hépatiques*, particulièrement au niveau du système cutané, du système sanguin et du système nerveux.

Dans notre *première partie*, nous nous livrerons à une étude de *physiologie normale*, portant sur le *métabolisme de l'arsenic introduit artificiellement dans l'organisme* et sur le *rôle du foie dans ce métabolisme*; cette étude sera basée sur les données de la *chimie biologique*, de la *pharmacologie* et de la *toxicologie*, données obtenues grâce à l'*expérimentation clinique et de laboratoire*.

Notre *deuxième partie* comportera une *étude anatomo-clinique*, basée sur la clinique et l'anatomie pathologique, aussi bien microscopique que macroscopique; elle insistera surtout sur les facteurs et les mécanismes pathogéniques des accidents arsenicaux hépatiques et extra-hépatiques.

Nous pourrions alors aborder dans notre *troisième partie* les données de la *physiologie pathologique*, con-

sistant dans l'étude analytique des troubles apportés par l'arsenic aux diverses fonctions hépatiques; elle sera basée sur un certain nombre d'épreuves *de laboratoire*, épreuves biologiques et épreuves chimiques.

Notre *quatrième partie*, enfin, verra se développer des *conclusions générales* et des *considérations thérapeutiques*, indications, contre-indications, précautions au cours du traitement arsenical, aboutissant à l'énoncé des *principes de la thérapeutique arsenicale chez les hépatiques*.

PREMIÈRE PARTIE

Etude Physiologique

Métabolisme de l'Arsenic introduit dans l'organisme ROLE du FOIE

CHAPITRE PREMIER. — Définitions. Générales.

CHAPITRE II. — Modes d'introduction de l'ar- senic.

- A - Voies d'introduction de l'ar-
senic.
- B - Influence de la voie d intro-
duction sur le métabolisme.
- C. — Influence de la forme chi-
mique sur le métabolisme.
- D. — Influence des doses sur le
métabolisme.

1° *Formes chimiques sous lesquelles
l'As arrive et est fixé dans le foie*

2° *Intensité
de cette
fixation.*

- a) Combinaisons
minérales.
- b) Combinaisons
cacodyliques.
- c) Arsénobenzènes

CHAP. III. — Localisa- tion de l'ar- senic.

A. — Locali-
sation dans
le Foie.

3° *Condi-
tion fai-
sant va-
rier l'in-
tensité
de cette
fixation*

Intrinsè-
quement

*Vitesse d'éli-
mination.
Voie d'intro-
duction.
Valeur fonct.
org. élimi-
nateurs.*

Par rap-
port aux
autres or-
ganes.

*Intensité et
répétition
des doses
Délai entre
analyse et der-
nière admi-
nistration.
Formes chi-
miques.*

B. — Localisation dans les autres organes.

CHAP. IV. — Elimina- tion de l'ar- senic.

A. Voies d'é-
limination.

1° *voies*
enterales
2° *voies parenterales.*

a) *Voies gastro-in-
testinales.*
b) *Voie biliaire.*

*Vomissements
Fèces.*

B. Conditions faisant varier l'intensité et la durée
de l'élimination.

CHAP. V. —

*Métabolisme de l'arsenic chez la femme
enceinte, le fœtus et l'enfant,*

CHAPITRE PREMIER

Définitions générales

L'étude du métabolisme d'un élément chimique dans le milieu intérieur de l'organisme peut être envisagée à deux points de vue différents : le métabolisme de cet élément existant normalement dans l'organisme, le métabolisme de cet élément introduit artificiellement dans l'organisme.

L'intérêt de cette distinction, qui paraît tout d'abord assez artificielle, devient évident lorsqu'il s'agit d'un corps qui, comme l'arsenic, existe normalement dans l'organisme et y est très souvent introduit comme agent thérapeutique.

Nous éliminerons d'abord de notre étude le *métabolisme de l'arsenic existant normalement dans l'organisme* ; cette étude, créée de toutes pièces il y a plus de vingt-cinq ans par A. GAUTIER et BERTRAND, reprise récemment par KOHN-ABREST, présente un intérêt considérable au point de vue toxicologique et médico-légal.

Mais l'*arsenic normal* (0 mgr. 10) de GAUTIER (1900) et de BERTRAND (1902) — c'est-à-dire l'arsenic faisant partie intégrante de nos cellules et de nos tissus —, l'*arsenic pseudo-normal* (1 mgr.) de KOHN-ABREST (1918), consistant en « quantités supplémentaires d'arsenic dues « aux aliments et aux impuretés arsenicales d'une foule « de substances » n'ont rien à voir avec la physiologie et la physio-pathologie hépatiques.

Au contraire, nous étudierons particulièrement le *métabolisme de l'arsenic introduit artificiellement dans l'organisme*, c'est-à-dire de l'*arsenic exogène*; nous appellerons ainsi l'arsenic introduit soit par une thérapeutique normale, soit par une intoxication arsenicale, qu'elle relève d'une alimentation altérée ou falsifiée, ou bien d'une thérapeutique anormalement intense ou prolongée. Et c'est dans cette modalité du métabolisme que le foie joue un rôle important, principalement en ce qui concerne l'accumulation et l'élimination de l'arsenic.

Les différentes modalités de ce métabolisme à étudier sont le mode d'introduction de l'arsenic, la localisation de l'arsenic, l'élimination de l'arsenic, et également le métabolisme de l'arsenic chez la femme enceinte, le **fœtus** et l'enfant.

Au cours de cette étude, nous n'aurons évidemment en vue que le métabolisme au niveau du foie et de l'appareil digestif ou dans ses rapports avec ces organes.

CHAPITRE II

Modes d'introduction de l'arsenic

Nous envisagerons successivement les *voies d'introduction de l'arsenic* et *l'influence des différentes modalités de l'administration* — voie d'introduction, forme chimique, dose — *sur le métabolisme arsenical*.

A. — Voies d'introduction de l'arsenic

1° VOIES ENTÉRALES. — Ces voies d'introduction peuvent être *buccale, rectale* ou *duodénale*. Un premier caractère de ces voies entérales est la *lenteur relative de l'absorption*; en effet, à ce point de vue, elles viennent loin derrière la voie intraveineuse qui introduit massivement et brutalement de véritables corps étrangers dans le torrent circulatoire; cependant, elles sont beaucoup plus rapides que la majorité des autres voies d'introduction, en particulier la voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Un second caractère, plus important, réside dans le fait que le courant d'absorption, qu'il s'agisse de la voie buccale ou de la voie rectale, se fait toujours dans un même sens et vers un même organe, le foie; et l'intensité de ce déversement dans le foie de substances étrangères n'a d'égale, nous le verrons plus loin, que celle de la voie intraveineuse.

a) *Voie buccale.* — L'ingestion peut introduire dans l'organisme un arsenic d'*origine alimentaire* ou un arsenic d'*origine médicamenteuse*.

Dans le premier cas, il s'agit d'*aliments altérés ou falsifiés*, par exemple les vins, les bières, les glucoses du commerce. Les vins courants contiennent souvent jusqu'à un milligramme d'arsenic par litre (OGIER et KOHN-ABREST, 1924) et peuvent provoquer des intoxications graves, telle l'affaire des vins empoisonnés d'Hyères. Les bières de qualité inférieure peuvent contenir de un demi à deux milligrammes d'arsenic par litre (VUAFLART, 1916) et il faut mettre à leur actif l'intoxication de Manchester de 1900.

Une autre origine alimentaire de l'arsenic réside dans l'*arsenicophagie*; cette pratique des paysans de Styrie et du Tyrol, citée par tous les classiques, n'est d'ailleurs nullement à l'abri d'accidents toxiques, malgré une soi-disant mithridatisation progressive. En effet, il semble bien actuellement qu'il ne s'agit pas d'une véritable accoutumance de l'organisme, comme l'a montré HEYMANS (1900) qui n'a pas constaté d'accoutumance sensible chez les animaux ayant reçu pendant quatre mois de petites doses croissantes d'arsenic. Peut-être s'agit-il, comme l'a prétendu CLOETTA (1911), d'une *immunité locale* au ni-

veau de l'intestin, grâce à laquelle l'arsenic ingéré n'est plus absorbé par la muqueuse digestive et traverse tout l'organisme sans provoquer d'accidents toxiques. Quoi qu'il en soit, des accidents certains d'intoxication arsenicale ont été signalés chez les arsenicophages.

L'arsenic d'*origine médicamenteuse* peut provenir des *eaux minérales* ou des *combinaisons chimiques artificielles*. D'après les analyses déjà anciennes de WILM (1881), l'eau de Vichy contient des quantités minimales d'arsenic, 4/10 de mgr. par litre, l'eau de Vals 83/10 de mgr.; au contraire, l'eau de La Bourboule en contient la quantité considérable de 25 mgr. par litre, sous forme d'arséniate de soude.

En ce qui concerne les arsenicaux pharmaceutiques, on introduit par la bouche la plupart des *arsenicaux minéraux*, sous forme de solutions (liqueur de Fowler, liqueur de Boudin, liqueur de Pearson), de granules (Dioscoride) ou sous forme de beurre arsenical chez les enfants.

Les *cacodylates* sont presque complètement abandonnés actuellement par voie buccale, en raison de la formation d'oxyde de cacodyle dans l'estomac et de la production d'une haleine désagréable. On a tenté de leur substituer l'arrhéнал.

Au sujet des arsénobenzènes, SCHAMBERG, KOLMER et RAIZIN (1916) expérimentent sur des animaux et ne constatent aucun trouble après administration prolongée d'arsénobenzol en solutions, capsules et pilules salvasamiques. Enfin, RAVAUlt (1926) recommande l'administration d'arsénobenzènes par voie buccale dans l'amiabiose, sous forme de comprimés ou de cachets d'arsénobenzol (606).

Certains *arsenicaux pentavalents* (Stovarsol-Trépar-sol) ont été administrés par voie buccale, mais il y aurait dans certains cas des phénomènes d'intolérance.

b) Voie rectale. — La priorité pour l'utilisation de cette voie d'introduction revient certainement aux empoisonneurs du ^{xvii}^e siècle qui recouraient aux lavements pour administrer clandestinement et impunément leur poison. Au point de vue thérapeutique, RENAUT préconisait, dès 1899, des injections rectales d'arsenicaux et de cacodylate de soude; puis, les arsénobenzènes furent également administrés par voie rectale, dès 1912. BOGROW utilisa le premier des suppositoires au beurre de cacao renfermant 0,10 à 0,20 d'arsénobenzol.

WEILL, MOREL et MOURIQUAND (1912) se servent de suppositoires glycérinés et de lavements d'arsénobenzol dans la syphilis infantile.

OULMANN et HOLLHEIM (1913) administrent par entérolyse le néosalvarsan et concluent à une grande efficacité de cette voie, surtout chez les enfants.

BENOIT (1914) précise les indications et la technique de cette administration rectale des arsénobenzènes.

AZÉMAR (1917-1918) constate l'absorption rapide au niveau du rectum du néosalvarsan en solution aqueuse.

MEHRTENS (1921) étudie méthodiquement la teneur en arsenic du sang, des urines et du liquide céphalo-rachidien, après injection intraveineuse ou rectale: dans le cas de lavement, la teneur du sang est plus grande et l'élimination urinaire dure plus longtemps.

Enfin, LITTMAN et HUTTON (1924) concluent à une activité très faible sur le spirochète des arsénobenzènes

ainsi administrés et préfèrent la voie intraveineuse ou intramusculaire.

c) *Voie duodénale.* — Cette voie n'est pas encore utilisée dans la pratique actuelle, mais son emploi de plus en plus fréquent pour divers agents thérapeutiques nous incite à la signaler comme une voie possible d'introduction de l'arsenic dans l'organisme.

2° VOIES PARENTÉRALES. — Les plus fréquemment utilisées sont les voies *intraveineuse* et *sous-cutanée*; puis viennent les voies *intramusculaire*, *intrarachidienne*, *respiratoire* (inhalation ou injection intratrachéale), *transcutanée* (bains arsenicaux ?).

B. — Influence de la voie d'introduction sur le métabolisme de l'arsenic

1° SUR LA LOCALISATION DE L'ARSENIC. — L'arsenic s'accumulant surtout dans le foie — comme nous le montrerons bientôt — nous envisagerons principalement *l'influence de la voie d'introduction sur la fixation de l'arsenic par le foie.*

a) *Voie buccale.* — PÉRY (1900) retrouve dans le foie des cobayes des quantités supérieures d'arsenic après ingestion de cacodylates qu'après injection. D'autre part, MILIAN, d'une étude récente (1922) sur les « localisations viscérales de l'arsenic dans l'organisme », conclut ainsi :

« Lorsque l'arsenic est administré par le tube digestif, le foie devient le premier organe récepteur et c'est « lui qui se charge au maximum d'arsenic. »

b) *Voie intraveineuse.* — ULLMANN (1913) montre qu'après injection intraveineuse l'accumulation de l'arsenic dans le foie est beaucoup plus intense qu'après injection parenchymateuse.

BROCQ (1921) conclut que le néosalvarsan introduit brutalement dans le torrent circulatoire exerce une action nuisible sur le foie et a un pouvoir ictérigène que l'on ne retrouve pas par exemple avec les injections sous-cutanées.

SÉZARY et PERNET (1923), après l'administration d'ami-no-arséno-phénol, ont observé des ictères dans 4,2 % des cas après injection intraveineuse et dans 2,4 % seulement après injection intramusculaire.

c) *Voie rectale.* — La localisation de l'arsenic dans le foie est rapide et intense après administration rectale, car il y a absorption directe et transport immédiat au foie par la circulation porte; l'importance de cette absorption au niveau de la muqueuse rectale a un intérêt thérapeutique, car, comme le disent OULMANN et HOLHEIM (1913), les altérations possibles du salvarsan dans sa traversée de la muqueuse intestinale et du foie diminuent sans doute beaucoup son pouvoir thérapeutique et, d'une façon générale, ce procédé ne peut remplacer les injections intraveineuses.

d) *Voie intramusculaire.* — MASSON (1925), grâce à son expérimentation sur le lapin, établit que, pour les arsénobenzènes, la voie intramusculaire est moins toxique pour le foie que la voie intraveineuse; d'autre part, qu'elle est presque aussi active car la localisation dans le foie, tout en se faisant beaucoup moins rapidement, présente finalement une intensité égale.

e) *Voie sous-cutanée.* — C'est elle qui entraîne la fixa-

tion la moins intense de l'arsenic par le foie et qui est le moins ictérigène. SICARD (1919-1920) utilise de petites doses répétées sous-cutanées pour provoquer l'imprégnation progressive de l'organisme par le néosalvarsan au lieu d'une inondation brusque par une forte dose intraveineuse.

En somme, l'ordre dans lequel nous venons d'étudier ces diverses voies d'introduction représente l'échelle décroissante de leur toxicité pour le foie. En tête, nous mettrons, à peu près sur un pied d'égalité, les *voies entérales* (buccale, rectale) et la *voie intraveineuse*; en bas de l'échelle, vient la *voie sous-cutanée*.

En ce qui concerne la *voie trans-cutanée*, dont l'existence est douteuse, nous tenons cependant à citer le fait suivant : TAYLOR (1881) rapporte une affaire d'empoisonnement survenue en 1878, dans laquelle 28 enfants en bas-âge furent intoxiqués et 13 moururent par l'*application externe* d'une poudre contenant par erreur de l'arsenic; cette poudre avait déterminé une inflammation et une irritation de la peau et l'arsenic avait, sans doute, été absorbé par cette voie. Dans un des cas de mort, il fut retrouvé 15 grains d'arsenic (soit 0 gr. 40) dans le foie, 1 grain dans l'estomac et l'intestin et des traces dans les reins. Il est intéressant de trouver une telle accumulation d'arsenic dans le foie et le tube digestif dans un cas de ce genre.

2° SUR L'ÉLIMINATION DE L'ARSENIC. — La voie d'introduction utilisée peut avoir également une influence sur les modalités de l'élimination de l'arsenic.

Signalons d'abord que, souvent, les voies d'élimination sont indépendantes des voies d'administration; ainsi, s'il n'est pas étonnant de retrouver dans les fèces l'ar-

senic introduit par la bouche, il faut savoir aussi, et les anciens auteurs l'avaient bien remarqué, que l'arsenic s'élimine par l'intestin, même s'il a été administré par une voie parentérale (sous-cutanée par exemple; ORFILA, BROUARDEL).

Les voies d'introduction influent particulièrement sur la *durée de l'élimination* et ces faits ont été bien étudiés surtout pour les combinaisons arsenicales organiques. Par *voie intraveineuse*, l'élimination est extrêmement rapide, on n'en retrouverait plus de traces dans l'urine après 24 heures (JEANSELME et BONGRAND, 1910) et le tube digestif n'en contiendrait plus au bout de 5 ou 6 jours (OGIER et KOHN-ABREST, 1924). Par *voie intramusculaire* ou *sous-cutanée* l'élimination serait très ralentie et demanderait une quinzaine de jours. GALONNIER (1920) a montré cependant que certains arsenicaux, en l'espèce le sulfarsénol, présentent une élimination à peu près identique après administration par voies intraveineuse et intramusculaire. Par *voie buccale*, l'élimination est bien moins connue, on peut l'admettre de même durée que par voie sous-cutanée. En ce qui concerne la *voie rectale*, AZÉMAR (1917-1918) conclut que l'élimination urinaire est moins précoce, moins abondante et moins prolongée qu'après injection intraveineuse.

C. — Influence de la forme chimique sur le métabolisme de l'arsenic

La forme chimique sous laquelle les composés arsenicaux sont introduits dans l'organisme joue un rôle important dans les différents processus du métabolisme.

La forme chimique influe d'abord sur la *localisation de l'arsenic*; en effet, nous avons déjà parlé d'une catégorie d'arsenicaux organiques récemment introduits dans la thérapeutique, les *arsenicaux pentavalents*; ils comprennent, d'une part, le stovarsol (190 de FOURNEAU), ainsi que ses dérivés, acétylarsan, tréparsol, d'autre part la tryparsamide américaine. Or, l'arsenic, sous sa forme pentavalente, se localise surtout dans le tissu nerveux, alors que, sous sa forme classique trivalente, il s'accumule surtout dans le foie.

D'autre part, *l'élimination de l'arsenic* se fait avec une vitesse et par des voies différentes suivant qu'il s'agit des arsenicaux minéraux, cacodyliques ou arsénobenzoliques. La forme chimique influe d'abord sur la vitesse *d'élimination*: les composés *organiques* s'éliminent beaucoup plus vite que les composés *minéraux*; de plus, la vitesse d'élimination est excessivement variable suivant les différentes formes organiques de l'arsenic: l'élimination des *cacodylates* durerait de quelques heures (OGIER et KOHN-ABREST, 1924) à six jours (BADEL, 1900), après la dernière injection; pour l'*arrhéнал*, MOUNEYRAT (1902) trouve une élimination des 3/5 de l'arsenic injecté après 24 heures, mais elle ne serait complète qu'au bout de 32 jours; l'élimination de l'*atoxyl* serait presque instantanée et complètement terminée 12 heures après (TENDRON, 1910); après une seule injection d'*hectine*, il y aurait élimination rapide et massive d'arsenic (JEANSELME, BONGRAND et CHEVALLIER, 1910); pour les *arsénobenzènes* enfin, l'élimination est maxima et constante pendant les trois premiers jours pour durer cinq à six jours en tout (TENDRON, 1910).

De plus, l'élimination des arsenicaux organiques est considérablement retardée par l'administration concomitante d'autres agents chimiques, tels que le mercure ou l'iodure de potassium.

La forme chimique influe également sur la *voie d'élimination*; ainsi MATHIEU (1923) a montré que les cacylates s'éliminent presque exclusivement par la voie urinaire tandis que les arsénobenzènes présentent une prédilection marquée pour la voie intestinale.

D. — Influence des doses sur le métabolisme de l'arsenic

Les modalités de l'administration de l'arsenic jouent également un rôle dans son métabolisme par l'*intensité* et la *répétition des doses*.

D'une façon générale, des doses massives entraînent une diffusion rapide du poison, une élimination précoce et intense, une fixation sur les organes très peu accentuée; au contraire, de petites doses répétées provoquent une élimination lente et une accumulation de l'arsenic dans l'organisme (BROUARDEL et POUCHET).

Mais il est un cas où la question de doses joue un rôle des plus intéressants, c'est lorsque l'arsenic est administré par *ingestion*; dans cette éventualité, il existe, au point de vue de la localisation, un véritable balancement entre le tube digestif et les viscères (FONZÈS-DIACON, 1919).

Après un *traitement arsenical normal* (quelques gouttes de liqueur de Fowler tous les jours par exemple),

on ne trouve pas d'arsenic dans le tube digestif, mais il s'est accumulé dans les viscères, en particulier le foie et les reins.

S'il s'agit d'une *intoxication lente*, on ne constate pas de prédominance nette entre le tube digestif et les viscères.

Enfin, dans le cas d'*intoxication aiguë*, l'arsenic se retrouve presque intégralement dans le tube digestif et il n'en existe que des traces dans les viscères.

Cependant, le foie semble faire exception à cette dernière proposition, car beaucoup d'auteurs ont constaté la prédominance de la fixation hépatique de l'arsenic après ingestion, aussi bien dans les intoxications aiguës qu'au cours d'un traitement arsenical plus ou moins intense.

Ainsi BROUARDEL (1904) rapporte l'observation d'un empoisonnement aigu par ingestion d'acide arsénieux, suivi de mort au bout de vingt heures et dans lequel les dosages d'arsenic donnèrent les résultats suivants :

Estomac	0 gr. 359
Intestins	0 gr. 312
Foie	0 gr. 639
Reins	0 gr. 06
Cerveau	0 gr. 008

Dans les conditions de cet empoisonnement, c'était bien dans le tube digestif qu'on aurait dû trouver le plus d'arsenic; or, le foie, à lui seul, contenait à peu près autant d'arsenic que le tube digestif tout entier.

Cependant, il ne faudrait pas croire que le mécanisme de cette fixation de l'arsenic par le foie soit le mê-

me dans le cas d'empoisonnement aigu et dans celui d'intoxication lente et chronique.

Dans le premier cas, il s'agit d'une absorption directe dans le milieu sanguin et d'une *accumulation primitive* dans le foie.

Dans le second cas, le foie fixe bien d'emblée une certaine proportion de l'arsenic introduit, mais il est surtout le siège d'une *accumulation secondaire* d'arsenic, par l'intermédiaire de deux processus différents :

a) La ré-absorption au niveau de l'intestin grêle de l'arsenic déversé par la bile et l'existence d'un *circuit d'absorption entéro-hépatique* qui ramène au foie l'arsenic qu'il a déjà éliminé.

b) Les modifications tardives dans la répartition de l'arsenic entre les différents viscères, par l'intermédiaire du torrent circulatoire. Une certaine quantité d'arsenic se trouve alors remise en circulation et le foie l'arrête au passage comme dans le cas d'une fixation primitive.

En somme, après administration par voie buccale, l'arsenic est surtout localisé dans le foie, tant au cours d'un traitement arsenical que dans une intoxication aiguë, mais par deux mécanismes différents.

CHAPITRE III

Localisation de l'arsenic

Après l'introduction dans l'organisme humain ou animal d'un composé arsenical quelconque, on constate que son élimination n'est terminée qu'au bout d'un certain laps de temps. Ce fait avait déjà été mis en évidence par ORFILA, qui fixait à trente-cinq à quarante jours la durée de l'élimination de l'arsenic (pour les arsenicaux minéraux seuls connus à cette époque).

Durant ce laps de temps, l'arsenic circule dans le milieu intérieur, est repris par le torrent circulatoire puis déposé dans un certain nombre d'organes, dans des proportions variables suivant le tropisme de l'arsenic et la susceptibilité des organes.

Il y a donc accumulation de l'arsenic dans l'organisme. *Où, sous quelle forme et avec quelle intensité s'accumule cet arsenic ?*

A. — Localisation de l'arsenic dans le foie

L'arsenic existe-t-il normalement dans le foie ? Les recherches classiques d'A. GAUTIER, datant d'un quart de siècle, ont montré que *le foie ne contient jamais d'arsenic à l'état normal*, mais cet auteur admettait que l'amélioration des techniques chimiques pourrait y faire déceler à la rigueur des quantités infinitésimales; ces faits ont été confirmés par BERTRAND (1902) et par les recherches récentes de BILLETER et MARFURT (1923); ces derniers auteurs, grâce à une méthode permettant de doser 0 mgr. 000.000.1 d'arsenic, ont trouvé dans le foie normal 0 mgr. 011 d'arsenic pour 100 gr.

Donc, pratiquement, le foie ne contient pas d'arsenic à l'état normal, mais il en est tout autrement après introduction de l'arsenic dans l'organisme. En effet, depuis ORFILA jusqu'à l'ère actuelle de l'arsénothérapie intensive, toutes les constatations cliniques, anatomiques et expérimentales ont mis en évidence d'une façon indiscutable l'accumulation de ce métalloïde dans la glande hépatique.

Trois points sont à envisager dans l'étude de cette localisation hépatique de l'arsenic :

1° Les formes chimiques sous lesquelles l'arsenic arrive et est fixé dans le foie.

2° L'intensité de cette fixation.

3° Les conditions faisant varier l'intensité de cette fixation.

1° FORMES CHIMIQUES SOUS LESQUELLES L'ARSENIC ARRIVE ET EST FIXE DANS LE FOIE.

En premier lieu, il semble bien que *l'arsenic arrive au foie dans l'état même où il a été introduit dans l'organisme*; en effet, nous verrons plus loin que dans les trois premières heures suivant une injection intraveineuse de novarsénobenzol, la réaction d'Abelin est positive dans la bile; si la molécule organique des arsénobenzènes est décelable dans la bile, c'est donc bien que l'arsenic est arrivé dans le foie sous sa forme initiale arsénobenzoïque. Au cours du transport de l'arsenic au foie, peut-être est-il fixé sur les leucocytes, comme l'ont montré les recherches classiques de BESREDKA (1889) pour l'arsenic minéral injecté dans le péritoine et celles de LOMBARD (1901) qui conclut à la fixation des poisons exogènes et à leur transport au foie par les leucocytes.

En second lieu, il faut se demander si la fixation de l'arsenic dans le foie consiste dans une simple rétention mécanique, phénomène uniquement physique ou si le foie l'incorpore à son parenchyme sous une forme chimique particulière.

DE VAMOSSY (1904) a étudié expérimentalement le mécanisme de la rétention des poisons par le foie; il aboutit à la conclusion que le poison, et en particulier l'arsenic, est fixé par une des substances albuminoïdes de la cellule hépatique, albumine, globuline, nucléine et qu'il se produit une *véritable combinaison chimique* entre ces substances albuminoïdes et les poisons qui traversent le foie.

D'autre part, ZEYNEK (cité par BALTHAZARD, 1922) a montré que l'arsenic est fixé dans le foie à l'état de *combinaison organique très fixe*, même quand il a été ingéré sous forme d'acide arsénieux; en effet, il a vu, chez l'homme intoxiqué par l'arsenic, qu'après épuisement du foie par une solution concentrée de soude à l'ébullition l'arsenic reste, en grande partie, dans le résidu et n'est solubilisé qu'après digestion chlorhydro-peptique.

L'arsenic semble donc bien être fixé dans la cellule hépatique sous une forme chimique particulière; le foie s'est, en quelque sorte, assimilé l'arsenic.

2° INTENSITE DE LA FIXATION DE L'ARSENIC PAR LE FOIE

Cette fixation se fait avec une intensité différente suivant qu'il s'agit des combinaisons minérales ou des diverses combinaisons organiques.

a) COMBINAISONS MINÉRALES.

ORFILA, le premier (1839), montra que dans les intoxications aiguës le foie vient en première ligne dans l'échelle de fixation de l'arsenic par les différentes organes.

GARNIER (1880-1883) provoque expérimentalement des intoxications aiguës, à doses réfractées et à doses médicamenteuses; et dans les trois cas il constate la prédominance du foie dans la fixation de l'arsenic; il explique cette prédilection par le fait que le foie recevrait l'arsenic à la fois par voie d'absorption et par voie d'élimination.

VEYRIÈRES et FRENKEL (1900) administrent comme unique boisson de l'eau de La Bourboule à quatre jeunes agneaux pendant cinq mois et, après l'abatage, ils trouvent que l'arsenic s'est surtout emmagasiné **dans** les organes ectodermiques, les reins, le sang et le foie, avec une intensité à peu près égale.

DENIGÈS (1905) montre, lui aussi, la prédominance du foie dans la fixation de l'arsenic, en provoquant chez l'animal des intoxications aiguës et lentes; il constate, en particulier, que le foie contient trente-cinq fois plus d'arsenic que les centres nerveux.

Enfin, MATHIEU (1923) conclut ainsi de sa consciencieuse étude sur le métabolisme de l'arsenic :

« En résumé, il est bien démontré que, dans l'immense « majorité des cas, c'est le foie qui, de tous les viscères, « est celui qui fixe le plus d'arsenic ». Mais il admet, comme nous le ferons plus loin, que certains facteurs peuvent faire varier l'intensité de la fixation hépatique de l'arsenic par rapport aux autres organes, en particulier l'augmentation du délai entre l'analyse et la dernière administration du toxique.

b) COMPOSÉS CACODYLIQUES.

PÉRY (1900) conclut dans sa thèse que « l'arsenic cacodylique paraît chez l'homme se localiser surtout « dans le cerveau, puis dans le foie et ensuite dans les « os longs. »

Pour VAÏAS (1901) et MOUNEYRAT (1902), l'arsenic cacodylique et méthylarsinique ne se fixe qu'à l'état de traces dans les viscères; et ces auteurs adjugent au foie et à la bile le dernier rang dans l'échelle des localisations.

ULLMANN (1913) trouve des traces d'arsenic uniquement dans le foie et le tube digestif chez un lapin ayant reçu par voie intraveineuse 241 mgr. d'arsenic cacodylique en deux fois, à une semaine d'intervalle.

La conclusion générale de ces quelques travaux est que les cacodylates se fixent très peu sur les tissus, qu'ils traversent l'organisme rapidement et sans modification notable et qu'ils s'éliminent en masse par les émonctoires naturels. Cependant, si faible que soit la fixation par les tissus, on peut admettre avec ULLMANN une prédominance assez nette du foie.

c) ARSÉNOBENZÈNES.

Dès l'apparition de ces composés organiques, les auteurs se sont inquiétés de leur organotropisme et de la susceptibilité des viscères à leur action.

FISHER et HOPPE (1909) constatent qu'après traitement par le salvarsan, le foie est l'organe qui contient le plus d'arsenic.

MOREL, MOURIQUAND et POLICARD (1912) montrent que le 606 lèse précocement et avec plus d'intensité le foie que le rein et se localise avec une prédilection marquée sur le foie; de leurs nombreux travaux ressort la conclusion que le salvarsan est un agent fortement hépatotrope.

ULLMANN (1913), de son expérimentation sur l'animal, conclut à la fixation constante du salvarsan par le foie, et ceci avec d'autant plus d'intensité que les injections sont plus souvent répétées et que l'on emprunte la voie intraveineuse.

KOHN-ABREST, SICARD et PARAF (1921) aboutissent aux mêmes conclusions — prédominance marquée de la

fixation hépatique — en ce qui concerne le novarséno-benzol, en dosant l'arsenic dans les viscères d'individus ayant été traités plus ou moins longtemps avant leur mort.

MATHIEU (1923) conclut à la similitude presque parfaite de l'échelle de fixation de l'arsenic par les tissus, qu'il s'agisse des arsenicaux minéraux ou des arsénobenzènes; dans les deux cas, le foie vient en première ligne.

Enfin MASSON (1925), étudiant la pathogénie des ictères arsénobenzoliques, se livre à une expérimentation rigoureuse et conclut que le foie fixe l'arsenic de l'arsénobenzol électivement après une seule injection.

Ainsi l'arsenic, sous ses formes très diverses, se fixe sur le foie avec une électivité et une intensité vraiment remarquables. On peut se demander à ce sujet si cette fixation se fait d'une façon diffuse et égale dans tout le parenchyme hépatique ou s'il existe, à l'instar de certaines différences fonctionnelles entre les deux lobes du foie, une différence d'intensité dans cette fixation entre le *foie droit* et le *foie gauche*.

Voici les résultats de six expériences de DENIGÈS (1905) et de son élève SIMONOT (1912) :

	F.D.	F.G.
<i>Intoxication lente sur le lapin</i> (DENIGÈS) . .	43	36
	40	33
<i>Intoxication aiguë sur le chien</i> (DENIGÈS) . .	46	16
	63	55
<i>Intoxication aiguë sur le chien</i> (SIMONOT) . .	109	107
	124	92
	en mgr. d'As	
	par kilog.	

Ces résultats sont très démonstratifs à ce point de vue et prouvent que *la teneur en arsenic est constamment plus élevée dans le lobe droit du foie que dans le lobe gauche*, ce qui confirme une certaine indépendance fonctionnelle et circulatoire des deux lobes du foie, indépendance soutenue par les travaux de GLÉNARD, SIGAUD, SÉRÉGÉ.

3° CONDITIONS FAISANT VARIER L'INTENSITE DE CETTE FIXATION PAR LE FOIE.

Les caractères de la localisation normale de l'arsenic dans le foie, telle que nous venons de la décrire, peuvent être profondément modifiés par l'intervention de facteurs divers, tenant soit à des états pathologiques de certains organes, soit au mode d'administration des arsenicaux.

a) CONDITIONS FAISANT VARIER INTRINSÈQUEMENT L'INTENSITÉ DE CETTE FIXATION. — Trois facteurs peuvent faire varier l'intensité de cette fixation de l'arsenic par le foie, d'une façon absolue :

1° *La vitesse d'élimination des composés arsenicaux.* — Nous avons vu que certains arsenicaux, en particulier les cacodylates, s'éliminent très rapidement et se fixent très peu dans les tissus. La fixation par le foie est donc beaucoup moins intense que dans le cas de composés minéraux ou arsénobenzoliques ;

2° *La voie d'introduction des composés arsenicaux.*

Nous n'insisterons pas sur ce facteur que nous avons déjà étudié plus haut ; nous rappellerons seulement que les *voies entérales* et la *voie intraveineuse* amènent le

plus directement et le plus massivement l'arsenic au foie, tandis que la *voie sous-cutanée* est la moins dangereuse pour le foie des voies d'introduction utilisées dans la pratique courante;

3° *La valeur fonctionnelle des organes éliminateurs.*

L'intégrité des organes éliminateurs d'arsenic, et en première ligne des *reins*, est une condition absolument nécessaire pour une élimination et une localisation normales de l'arsenic.

Au contraire, un blocage subit des reins au cours d'une intoxication aiguë, de même que des lésions organiques antérieures provoquent la rétention dans l'organisme d'une quantité anormale d'arsenic, et, comme toujours, de tous les organes c'est le foie qui en fixe la plus grande proportion.

C'est ce qu'ont démontré expérimentalement MOREL et MOURIQUAND (1914) qui concluent qu'il existe des cas où l'élimination urinaire de l'arsenic ne se fait pas et où le sujet meurt par intoxication arsenicale, avec un hépatotropisme souvent considérable et un neurotropisme généralement nul.

De même, NICAUD (1920) croit qu'il faut faire une part importante, dans l'éclosion des ictères arsénobenzoliques, aux lésions rénales coexistantes et à l'insuffisance rénale qu'elles peuvent entraîner; et il conclut : « L'élimination urinaire de l'arsenic paraît dans les cas suspects capitale à surveiller. »

b) CONDITIONS FAISANT VARIER L'INTENSITÉ DE CETTE FIXATION PAR RAPPORT AUX AUTRES ORGANES. — Il est un fait quelque peu déroutant, au premier abord, lorsqu'on

dépouille les résultats expérimentaux ou cliniques des différents auteurs, c'est le désaccord existant au sujet de la prédominance de l'arsenic dans tel ou tel organe après administration d'un sel arsenical. Pour les uns, tel SCOLOSUBOFF, c'est le système nerveux qui vient en tête, pour beaucoup c'est le foie, pour d'autres enfin c'est le système osseux ou le système cutané.

Mais tout s'éclaire d'un jour nouveau et tous les résultats concordent parfaitement, si l'on fait entrer en ligne de compte trois facteurs véritablement importants :

1° *L'intensité et la répétition des doses.*

A ce sujet, nous avons conclu plus haut à la prédominance de la fixation hépatique de l'arsenic à la fois dans les intoxications aiguës et dans les intoxications chroniques a minima, dans des proportions à peu près semblables ;

2° *Le délai entre l'analyse et la dernière administration d'arsenic.* — Ce facteur est très important et existe dans nombre de cas ; il est dû aux *modifications secondaires*, lentes et progressives, qui se produisent dans la répartition de l'arsenic entre les différents viscères, après cessation de tout apport d'arsenic.

Si le dosage de l'arsenic est fait peu de temps après l'administration d'une dose ou d'une série d'un arsenical quelconque, l'analyse donnera une répartition que l'on pourra qualifier de normale, avec prédominance du foie, et dans le cas d'administration entérale, du tube digestif.

Mais lorsqu'on s'éloigne de la date d'administration du toxique, les *reins* et la *rate* prennent le pas sur le

foie, à poids égal de parenchyme (MATHIEU); plus tard c'est le tour des *organes ectodermiques*, *peau* et *phanères cutanés* ainsi que du *système osseux*. C'est ainsi que BROUARDEL et POUCHET (1889) ont pu retrouver de l'arsenic dans le tissu spongieux des os (crâne, vertèbres) cinq semaines après la cessation de toute médication arsenicale. LUDWIG a fait des constatations analogues ;

3° *Les formes chimiques de l'arsenic*. — Alors que les arsenicaux *trivalents* sont fortement hépatotropes, il résulte des propriétés chimiques des arsenicaux *penta-valents* que ces derniers sont très faiblement hépatotropes et plutôt neurotropes; et à la suite de leur administration, on a rarement noté d'accidents hépatiques ou de signes de localisation sur cet organe. MAHOUX (1923), il est vrai, signale, à propos de l'acétylarsan, la même susceptibilité du foie qu'avec les arsénobenzènes et cite deux cas d'accidents hépatiques avec l'acétylarsan.

B. — Localisation de l'arsenic dans les autres organes

Comme autres organes où se localise également l'arsenic, mais avec une intensité moindre, citons surtout la *peau* et les *phanères cutanés*, le *système nerveux*, les *reins*, le *sang*, le *système osseux*.

CHAPITRE IV

Elimination de l'arsenic

Le contrôle d'une thérapeutique arsenicale, quelle qu'elle soit, exige la connaissance des caractéristiques de l'élimination de l'arsenic, tant pour la vérification des effets thérapeutiques que pour la prophylaxie des accidents toxiques.

A. — Etude des voies d'élimination

A l'encontre de certains agents chimiques qui s'éliminent souvent par un seul émonctoire, l'arsenic emprunte plusieurs voies d'élimination, suivant des modalités excessivement différentes.

1° VOIES ENTERALES. — L'arsenic a à sa disposition trois voies d'élimination digestive : *gastrique, intestinale, biliaire*, exactement superposables d'ailleurs aux trois voies d'introduction : buccale, rectale, duodénale.

Nous étudierons en premier lieu l'élimination par les vomissements et les fèces, nous réservant d'étudier plus longuement et d'une façon plus approfondie l'élimination par la bile.

a) VOIES D'ÉLIMINATION GASTRO-INTESTINALES. — Il semblerait à première vue que l'élimination par les vomissements et les fèces ne rentre pas dans le cadre d'une étude physiologique sur le foie et l'arsenic; mais nous montrerons bientôt que, si l'arsenic gastro-intestinal peut provenir dans une certaine proportion d'une véritable élimination par la muqueuse digestive (LEWIN et POUCHET, 1903), il est certain que la plus grande partie provient de la sécrétion biliaire; par conséquent, cette étude rentre directement dans notre sujet.

1° Vomissements. — Nous éliminerons d'emblée le cas de vomissements survenant immédiatement après ingestion d'arsenic; au contraire, nous insisterons sur les vomissements survenant après administration d'arsenic par une autre voie et ces faits ont été surtout bien étudiés après injections intraveineuses d'arsénobenzènes.

BONGRAND (1911) a trouvé, après injection intraveineuse de 606, jusqu'à 1 ctgr. d'arsenic dans des vomissements survenus cinq à huit heures après l'injection, sans avoir pu en déceler dans les urines des deux premières heures.

ULLMANN (1913) constate qu'après injection intraveineuse les vomissements contiennent, dès les premières heures, une notable quantité d'arsenic.

RIEBES (1913) a trouvé la molécule organique des arsénobenzènes, par la réaction d'ABELIN, une fois sur sept

dans des vomissements survenus une à deux heures après l'injection.

En somme, les vomissements survenant dans premières heures après l'injection d'arsénobenzènes contiennent presque constamment de l'arsenic; mais il ne faut pas conclure, avec ULLMANN, que la muqueuse gastrique élimine des substances arsenicales, en effet il faut toujours penser, comme le fait remarquer MATHIEU, à un reflux possible dans l'estomac de liquide duodénal contenant plus ou moins de bile.

2° *Fèces*. — HEFFTER (1899) montre qu'une certaine proportion d'arsenic est éliminée à la surface de la muqueuse intestinale et rejetée avec les matières fécales.

FISCHER et HOPPE (1909) trouvent de l'arsenic dans les selles pendant six jours après l'injection, dans des proportions voisines du taux de l'arsenic urinaire.

FRANKEL-HEIDEN et NAVASSART (1911-1913) ont constaté, après injection de salvarsan, la présence de plus de 10 mgr d'arsenic dans les selles d'une journée, chiffre supérieur à l'élimination urinaire pendant le même laps de temps.

BOURGET (1912) trouve de l'arsenic en grande quantité dans les matières fécales une heure après l'injection de 0 gr. 30 de 606.

ULLMANN (1913) aboutit à des conclusions analogues, avec prédominance de l'élimination fécale sur l'élimination urinaire.

Enfin UNDERHILL et DAVIS (1922), étudiant l'élimination urinaire et fécale après administration d'arsphénamine et néoarsphénamine, retrouvent dans les selles plus de 50 % de d'arsenic injecté en une semaine.

De ces diverses recherches expérimentales, on peut conclure à une élimination partielle de l'arsenic par la muqueuse intestinale et cette élimination se ferait, d'après LEWIN et POUCHET (1903) par l'intermédiaire des glandes de l'estomac et de l'intestin où les échanges organiques sont les plus actifs.

Les recherches que nous venons de citer portent presque exclusivement sur des cas d'injections intraveineuses d'arsénobenzènes et il est intéressant de rappeler à nouveau les observations des anciens auteurs (ORFILA-BROUARDEL) qui avaient trouvé de l'arsenic dans l'intestin, même après introduction parentérale.

D'autre part, certains auteurs ont voulu déduire de l'élimination fécale de l'arsenic une indication sur l'intensité de l'élimination biliaire; il serait plus scientifique et plus exact de s'adresser directement au milieu qui est le siège même de l'élimination, en l'espèce la bile. En tous cas, il ne faut pas oublier que l'arsenic fécal représente l'arsenic biliaire plus l'arsenic véritablement éliminé par la muqueuse intestinale.

b) VOIE D'ÉLIMINATION BILIAIRE. — L'arsenic qui, ainsi que nous l'avons vu, se fixe sur le foie avec une électivité et une intensité remarquables, n'y reste pas emmagasiné en totalité ni d'une façon définitive.

Deux voies d'élimination se présentent à lui : la voie sanguine et la voie biliaire. La première est une voie d'élimination indirecte car son unique rôle est le transport de l'arsenic aux véritables émonctoires, les reins. La voie exocrine, au contraire, la voie biliaire est la grande voie générale d'excrétion et d'élimination du

foie; c'est pourquoi, étant donné l'intensité de l'accumulation de l'arsenic dans la glande hépatique, nous considérons la voie biliaire comme une des plus importantes au point de vue de l'élimination de l'arsenic.

La plupart des auteurs classiques se contentent de signaler l'élimination de l'arsenic par la bile, mais sans entrer dans des considérations plus détaillées (SOULIER, 1891; BROUARDEL, 1897; BADEL, 1900; OGIER et KOHN-ABREST, 1924). Cependant LOLLLOT, en 1868, avait déjà dit textuellement dans sa thèse : « Le foie en élimine une « notable proportion et cela est démontré, par *l'arsenic* « *que tous les observateurs ont retrouvé en grande* « *quantité dans la bile.* »

a) *Arsenicaux minéraux.* — Les travaux à ce sujet sont très peu nombreux; nous n'avons pu retrouver dans toute la littérature que deux résultats expérimentaux.

DENIGÈS (1905), réalisant chez le chien une intoxication aiguë par l'acide arsénieux, trouva au bout de sept heures de l'arsenic dans la bile dans la proportion minime de 2 mgr. par kilog.

Son élève SIMONOT (1912) trouva, dans des conditions expérimentales analogues, un chiffre plus élevé, 18 mgr. d'arsenic par kilog.

b) *Combinaisons cacodyliques.* — Ici les recherches sont plus nombreuses, mais les résultats complètement négatifs.

BADEL (1900), qui admet d'une façon générale cette voie d'élimination, n'a pu jamais cependant trouver d'arsenic dans la bile, ni chez l'homme ni chez l'animal,

après administration buccale ou hypodermique de cacodylate.

VAÏAS (1904) aboutit aux mêmes conclusions avec l'arrhéнал.

MOUNEYRAT (1902) a réussi à trouver *des traces d'arsenic* dans la bile d'un chien auquel il avait administré 3 gr. d'arrhéнал.

c) *Arsénobenzènes*. -- Le métabolisme général de cette variété d'arsénicaux a été, en raison du traitement de la syphilis, l'objet de très nombreuses recherches et le sujet de beaucoup de travaux; son élimination biliaire en particulier a été étudiée avec plus de précision et de détails que les variétés précédentes.

OBREGIA et CARNIOL (1915) expérimentent sur l'homme en pratiquant le tubage duodénal* et décèlent la *molécule organique des arsénobenzènes* dans la bile par la réaction d'ABELIN. Voici les résultats obtenus par ces deux auteurs :

1° La bile avant l'injection réagit négativement au procédé d'ABELIN ;

2° L'élimination du néosalvarsan apparaît dans la bile duodénale quinze à vingt-cinq minutes après l'injection ;

3° Cette élimination va en augmentant pendant quarante-cinq à soixante minutes; à ce moment on note un maximum d'élimination ;

4° Après un laps de temps d'une heure et demie à deux heures, on note une deuxième et une troisième augmentation de l'élimination ;

5° L'élimination diminue progressivement ensuite et

disparaît presque complètement entre la cinquième et la septième heure.

De ces résultats il ressort que l'élimination de la molécule organique par la bile commence très tôt après l'injection (15 minutes), devient progressivement très intense au cours de la première heure, puis semble décroître lentement et progressivement pour se terminer entre la cinquième et la septième heure, cette courbe régulière de descente présentant deux clochers successifs que les auteurs expliquent par la ré-absorption du néosalvarsan au niveau du duodénum, son retour au foie et sa nouvelle élimination partielle par celui-ci.

Les résultats d'OBREGIA et CARNIOL sont du reste confirmés sur un point par les recherches de FRANKEL-HEIDEN et NAVASSART (1913) qui ont montré que, dans les fèces, la réaction d'ABELIN ne donnait plus de résultats positifs après vingt-quatre heures.

De la cessation de l'élimination biliaire de la molécule organique au bout de cinq à sept heures, il ne faudrait d'ailleurs pas conclure qu'elle représente la fin de l'élimination de l'arsenic par cette voie.

POMARET et BLOCH (1920) ont au contraire cherché la présence de l'élément arsenic lui-même; ils injectent dans la saphène d'un chien 0 gr. 30 de novarsénobenzol et placent une canule dans le cholédoque. Les 5 cc. de bile recueillie en une heure contiennent de l'arsenic correspondant à plus d'un ctgr. de novarsénobenzol, alors que dans les 15 cc. d'urine récoltée en fin d'expérience on ne décèle que des fractions de mgr. d'arsenic. Et les auteurs concluent : « Devant une telle élimination immédiate, l'importance de la voie biliaire

« saute aux yeux; et si l'on songe que le volume de la
« bile secrétée en vingt-quatre heures est à peu près
« celui des urines, on se rend compte de la prépondé-
« rance de cette porte de sortie. »

MATHIEU (1923) étudie également l'élimination biliaire de l'arsenic métalloïdique, mais incidemment au cours de quelques-unes de ses expériences. Il conclut d'abord des recherches antérieures que « la bile évacue dans
« l'intestin, tout au moins au cours des premières heu-
« res qui suivent l'injection, des quantités importantes
« d'arsenic, lesquelles donnent la réaction d'ABELIN. »

Dans son expérience I, il injecte 0 gr. 30 de novarsénobenzol (soit 60 mgr. d'As) à un chien de 18 kilogs; deux heures après, il trouve 3 mgr. 6 d'As dans 15 cc. de bile vésiculaire.

Dans l'expérience IV, un chien de 10 kgr 5 reçoit 0 gr. 30 de novarsénobenzol intraveineux, après une injection dans le cholédoque de 40 cc. d'acide acétique à 2 % en vue de provoquer la nécrose aiguë de la glande hépatique; il meurt huit heures trois quarts après l'injection intraveineuse et l'on trouve 0 mgr 27 d'As dans 25 cc. de bile.

Dans l'expérience XV enfin, un chien de 15 kilogs reçoit 0 gr. 30 de novarsénobenzol intraveineux, puis subit l'établissement d'une fistule biliaire par ligature du cholédoque et installation d'une sonde de Pezzer dans la vésicule. En sept jours, l'animal élimine par sa bile 1 mgr. 062 d'As, avec un maximum d'élimination le premier jour (0 mgr. 215), suivi d'une baisse progressive, d'un second maximum plus élevé (0 mgr. 3) le cinquième jour, suivi lui-même d'une nouvelle baisse; à

partir du huitième jour, il n'a plus été fait de recherche d'arsenic dans la bile et le neuvième jour l'animal a été sacrifié.

Pour expliquer le taux si minime de l'excrétion de l'arsenic par la bile, étant donné les quantités importantes d'arsenic décelées dans la bile vésiculaire de l'expérience I, l'auteur signale que la fistule biliaire a été établie après l'injection de novarsénobenzol, que la bile sécrétée pendant la première heure après l'injection a donc été perdue et d'autre part que la sécrétion biliaire a dû être troublée par l'intervention sur la vésicule.

THORAL (1925), sept jours après l'injection intramusculaire de 0 gr. 16 d'As sous forme de Rhodarsan, trouve 4 mgr. d'As métalloïdique pour 100 gr. de bile vésiculaire chez un chien.

d) *Arsenicaux pentavalents*. — THORAL (1925), après injection parenchymateuse de 0 gr. 02 d'As par kilog sous forme d'acétylarsan, toujours chez le chien, constate que l'élimination biliaire de l'arsenic présente son intensité maximum quatre heures après l'injection (3 mgr. 5 pour 100 gr.) diminue, puis présente un nouveau clocher quarante-huit heures après l'injection (1 mgr. pour 100 gr.) pour se terminer complètement au bout de sept jours.

Il ressort donc de ces recherches que les *cacodylates* et l'*acétylarsan* présentent une élimination biliaire minime, les premiers parce qu'ils traversent rapidement l'organisme et se fixent très peu dans les tissus, le second parce qu'il a un hépatotropisme très faible.

En ce qui concerne les *arsénobenzènes*, le foie, après avoir rempli son rôle antichoc et antitoxique, cherche

à les éliminer aussi vite que possible et dans leur forme organique initiale. L'élimination est massive pendant la première heure pour décroître progressivement jusqu'à la septième heure, à partir de laquelle la *molécule organique* semble disparaître de la bile; en tous cas il est certain qu'après vingt-quatre heures, on n'en retrouve aucune trace. Mais la portion non éliminée a été emmagasinée par le foie et la molécule organique dissociée, si bien que l'élimination de l'*arsenic* se prolonge les jours suivants, au moins jusqu'au septième jour.

Au début de ce travail, nous avions l'intention d'entreprendre des recherches expérimentales sur l'élimination biliaire des différents composés arsenicaux et ceci grâce à l'établissement d'une *fistule biliaire chez le chien*. Ce dispositif expérimental aurait été parfait pour une telle étude et aurait permis des recherches systématiques de longue durée et des dosages en série d'*arsenic* dans la bile. Malheureusement, des circonstances indépendantes de notre volonté et en particulier des décès post-opératoires nous ont obligé à abandonner ce projet pour le moment.

2° VOIES PARENTERALES

En dehors des voies digestives, l'*arsenic* emprunte surtout la *voie urinaire*, la plus importante au point de vue quantitatif, mais également la *peau* et les *phanères cutanées*, le *sang menstruel*, la *secrétion lactée*, la *salive*, la *sueur*, etc...

B. — Conditions faisant varier l'intensité et la durée de l'élimination de l'arsenic

Nous nous bornerons à leur énumération rapide, les ayant déjà étudiées, soit au sujet de la localisation dans le foie, soit au cours de l'étude des modes d'introduction de l'arsenic.

1° FACTEURS RELEVANT DE L'ORGANISME. — C'est l'intégrité ou la carence des organes éliminateurs.

2° FACTEUR RELEVANT DU MODE D'ADMINISTRATION DE L'ARSENIC.

voie d'introduction,
forme chimique,
dose.

CHAPITRE V

Métabolisme de l'arsenic chez la femme enceinte, le fœtus et l'enfant

Le métabolisme de l'arsenic présente quelques caractères particuliers au cours de la grossesse (traitement spécifique de la femme enceinte et du fœtus) et dans l'organisme jeune.

A. — Métabolisme de l'arsenic au cours de la grossesse

Le métabolisme de l'arsenic chez la femme enceinte est différent dans l'*organisme maternel*, au niveau du *placenta* et chez le *fœtus*.

C'est le *passage de l'arsenic par la voie placentaire* qui a suscité les travaux les plus nombreux et les plus importants à ce sujet.

PORAK (1878) étudie le premier le passage trans-placentaire de l'arsenic thérapeutique, mais ses résultats furent négatifs.

ARCANGELIS (1891) expérimentant sur des chiens et des cobayes constate le passage de l'arsenic aussi bien dans les intoxications aiguës que dans les intoxications chroniques et ce passage semble plus facile au début de la gestation.

PORAK (1894) renouvelle ses expériences sur des cobayes et conclut « que le placenta se laisse difficilement traverser par l'arsenic et que la peau est chez le fœtus l'organe électif de l'accumulation de la substance toxique alors que c'est le foie chez la mère. »

PLOTTIER (1897) injecte à une lapine pleine 0 gr. 20 d'arséniate de soude et retrouve de l'arsenic « en quantité appréciable » dans les fœtus.

BORNSTEIN et BURNASCHEW (1912) constatent le passage au fœtus du salvarsan et d'autres dérivés arsenicaux, mais sans préciser sous quelle forme se fait ce passage.

MEYER (1915 cité par VIGNES, 1923) signale au contraire que le salvarsan ne passe pas à travers la placenta.

UNDERHILL et AMATRUDA (1923) font d'intéressantes expériences dont ROUX (1926) rapporte les résultats en détail dans sa thèse et aboutissent aux conclusions suivantes :

1° L'arsenic se retrouve à l'état de traces dans le fœtus après injection intraveineuse de novarsénobenzène à la mère ;

2° La quantité d'arsenic retrouvé chez le fœtus n'augmente pas avec le nombre d'injections ;

3° L'arsenic s'accumule dans le foie de la mère et le

placenta au fur et à mesure qu'augmente le nombre des injections.

DEJUST et VIGNES (1925) étudient la répartition de l'arsenic dans le placenta après injection de novarsénobenzène et concluent que la teneur en arsenic est plus élevée dans la partie surtout fœtale du placenta que dans la partie surtout maternelle.

THORAL (1925) eut l'occasion, au cours de ses recherches, de sacrifier une chienne pleine après injection de Rhodarsan; et pour 100 gr. d'organe il trouve 0 mgr. 042 d'As dans le placenta, 0 mgr. 007 dans un fœtus entier, 0 mgr. 001 dans le foie d'un fœtus.

Enfin ROUX (1926) étudie le passage de la mère au fœtus et l'accumulation chez le fœtus de quelques arsenicaux et en particulier de l'acétylarsan. Il conclut que : 1° l'acétylarsan, de nature cristalloïde, traverse plus facilement le placenta que les autres arsenicaux de nature colloïde et va se localiser surtout dans le foie du fœtus; 2° l'accumulation de l'arsenic est progressive : elle atteint son maximum vers la 72^e heure chez le fœtus et vers la 84^e heure dans le foie, au moment même où la teneur en arsenic diminue chez la mère.

A l'aide de ces diverses données expérimentales, nous pourrions nous faire l'idée suivante du métabolisme de l'arsenic pendant la grossesse :

1° MÉTABOLISME DE L'ARSENIC DANS L'ORGANISME MATERNEL. — Les travaux de PORAK en 1898, aussi bien que ceux d'UNDERHILL et AMATRUDA en 1923, montrent l'accumulation élective de l'arsenic dans le foie maternel; or nous verrons plus loin que la grossesse entraîne une

insuffisance fonctionnelle transitoire du foie et qu'un foie déficient voit son tropisme arsenical augmenter et la fixation de l'arsenic sur son parenchyme devenir plus intense; ces deux données sont donc bien concordantes. En somme le métabolisme de l'arsenic dans l'organisme maternel est tout à fait identique à celui d'un organisme normal, sauf une fixation peut-être plus intense sur le foie et de plus une diminution de la teneur en arsenic de l'organisme vers la 84^e heure après l'injection, et ceci au profit de l'organisme fœtal.

2^o MÉTABOLISME DE L'ARSENIC AU NIVEAU DU PLACENTA. — L'arsenic, et particulièrement ses dérivés organiques pentavalents, semblent traverser assez facilement le placenta; dans tous les cas, on le retrouve surtout dans la partie fœtale du placenta.

3^o MÉTABOLISME DE L'ARSENIC CHEZ LE FŒTUS. — L'arsenic qui a traversé le placenta vient s'accumuler dans l'organisme fœtal et cette accumulation atteint son acmé 72 heures après l'injection à l'organisme maternel; le foie du fœtus fixe cet arsenic apporté par le torrent circulatoire, mais avec un certain retard, car l'accumulation dans le foie n'atteint son maximum que 84 heures après l'injection. Un fait extrêmement intéressant est le balancement qui semble exister entre la teneur en arsenic de l'organisme maternel et celle de l'organisme fœtal; à une inondation massive de l'organisme maternel par l'arsenic fait suite une décharge du toxique vers la circulation utéro-placentaire et un passage en masse dans l'organisme fœtal.

B. — Métabolisme de l'arsenic chez l'enfant

Deux facteurs, de nature et de valeur très différentes, impriment quelque particularités au métabolisme de l'arsenic chez l'enfant.

1° RÔLE DE LA FONCTION GLYCOGÉNIQUE. — Le Professeur ROGER, au cours de ses très nombreux travaux, a montré le rôle capital de la fonction glycogénique dans la fixation des toxiques par le foie, et en particulier sur la fixation de l'arsenic; il a particulièrement bien étudié les modalités et les variations de la fonction glycogénique suivant l'âge (fœtus, enfant, adulte) : « Le foie du
« fœtus ne commence à agir sur les poisons que lorsque
« sa fonction glycogénique est développée. *Chez les jeunes sujets, dont le foie est particulièrement riche en
« glycogène, l'action antitoxique est extrêmement marquée.* On arrive ainsi à la loi suivante : un foie qui
« ne contient pas encore ou ne contient plus de glycogène n'agit pas ou n'agit plus sur les substances toxiques qu'il doit retenir ou transformer. » Cette intensité de la fonction glycogénique chez les jeunes explique parfaitement la grande tolérance pour l'arsenic, constatée si souvent en clinique chez les enfants; mais cette tolérance particulière peut relever également d'autres facteurs, tel le mode d'administration de l'arsenic.

2° RÔLE DU MODE D'ADMINISTRATION DE L'ARSENIC. — Deux modes d'administration sont fréquemment utilisés chez l'enfant : la voie rectale, le beurre arsenical.

a) *Voie rectale.* — Nous avons déjà étudié l'utilisation

des *lavements* et des *suppositoires*, surtout pratiques pour l'administration des arsénobenzènes chez les jeunes enfants; cette voie d'introduction provoque une *absorption lente et progressive* du médicament, un passage presque immédiat par le foie et par suite une *grande tolérance de l'organisme*.

b) *Beurre arsenical*. — CHAPUIS (1879-1889) avait particulièrement étudié l'influence des corps gras sur l'absorption de l'arsenic et avait montré que toutes les fois que l'acide arsénieux, parfaitement mélangé à des corps gras, est administré à doses massives, l'absorption de l'arsenic est considérablement retardée, car elle est liée à celle des corps gras qu'il accompagne; de plus, l'élimination de l'arsenic est rapide et les localisations viscérales manquent même après un traitement prolongé.

Le Professeur WEILL a le premier utilisé cette donnée pour l'administration de fortes doses d'acide arsénieux aux enfants choréiques et la tolérance du beurre arsenical ainsi préparé est très grande.

Un autre mécanisme pourrait être invoqué cependant pour expliquer cette grande tolérance pour le mélange arsenic-corps gras : c'est le *passage par le poumon* et l'existence de la *lipo-diérèse pulmonaire*; en effet, les corps gras, après leur absorption intestinale, arrivent presque directement aux poumons par les chylifères et le canal thoracique, et les poumons jouent un rôle très important dans le métabolisme et la combustion des graisses dans l'économie. L'arsenic ainsi amené aux poumons pourrait y être retenu ou altéré dans sa forme chimique, tous phénomènes pouvant modifier le pouvoir thérapeutique ou atténuer la nocivité d'une préparation arsenicale ainsi introduite.

DEUXIÈME PARTIE

Etude Anatomo-Clinique

CHAPITRE PREMIER. — LE FOIE AU COURS D'UN TRAITEMENT ARSENICAL.

A — Définitions.

B.— *Pathogénie des accidents hépatiques.*

- 1^o Conditions relevant des propriétés de l'As
2^o Conditions relevant de l'état du foie
a) Foie sain.
b) Foie malade.

C. — *Pathogénie hépatique de certains accidents arsénicaux extra hépatiques.*

- 1^o Accidents cutanés.
- 2^o Accidents sanguins.
- 3^o Accidents nerveux.

D. — *Tableau Clinique.*

- 1° Syndrômes hépatiques.
- | | |
|--|--------------------------------|
| a) <i>Ictères arséno-benzol</i> | } ictère bénin
ictère grave |
| b) <i>Syndrômes divers d'insuffisance hépatique.</i> | |
- 2° Syndrômes extra-hépatiques.

E. — *Anatomie pathologique.*

- 1º Expérimentation.
3º Autopsie.

CHAPITRE II. — LE FOIE AU COURS D'UNE INTOXICATION
ARSENICALE AIGUE.

A:— *Etiologie.*

B. — *Tableau Clinique.*

C.— *Anatomie pathologique.*

CHAPITRE III, — OBSERVATIONS.

CHAPITRE PREMIER

Le foie au cours d'un traitement arsenical (normal ou réalisant une intoxication chronique)

A. Définitions

Les manifestations cliniques d'un trouble hépatique par l'arsenic peuvent apparaître au cours d'un *traitement arsenical normal*, au cours d'une *intoxication arsenicale chronique* ou au cours d'une *intoxication arsenicale aiguë*. Nous laisserons de côté, pour le moment, cette dernière éventualité et nous aurons en vue :

1° LE TRAITEMENT ARSENICAL NORMAL. — C'est un traitement dont toutes les modalités seront parfaitement réglées tant au point de vue de l'*intensité* et de la *progression des doses* que de la *durée des séries* et des *repos intercalaires* ;

2° L'INTOXICATION MÉDICAMENTEUSE CHRONIQUE. — Elle se trouve réalisée par des doses thérapeutiques ou voisines de la toxicité, répétées pendant longtemps, sans périodes de repos intercalaire.

A côté de cette intoxication médicamenteuse existent des *intoxications accidentelle et professionnelle* (traitement des minerais arsénifères; fabrication des couleurs vertes, des papiers peints, etc...); nous les ferons également entrer dans le cadre de ce chapitre, car leur allure et leurs symptômes sont tout à fait analogues à ceux des accidents de la thérapeutique arsenicale.

B. — Pathogénie des accidents hépatiques au cours d'un traitement arsenical

Les accidents hépatiques arsenicaux peuvent relever de *facteurs arsenicaux* et de *facteurs hépatiques*; en effet, ne faut-il pas toujours, à côté du rôle de l'*agent pathogène* — ce terme étant pris dans un sens très général, — étudier le rôle parfois plus important du *terrain*.

1° CONDITIONS RELEVANT DES PROPRIÉTÉS DE L'ARSENIC

Ces conditions se ramènent à deux principales : le pouvoir de fixation sur le foie, le pouvoir de destruction des cellules hépatiques, tous phénomènes très voisins d'ailleurs.

a) POUVOIR DE FIXATION SUR LE FOIE. — C'est l'*hépatotropisme arsenical*, d'une intensité considérable, démontré pour le 606 par MOREL, MOURIQUAND et POLICARD, puis par MASSON pour le 914.

b) POUVOIR DE DESTRUCTION DES CELLULES HÉPATIQUES. — Cette action nocive sur la cellule hépatique relève elle-même de facteurs multiples; en premier lieu, vient certainement le *pouvoir toxique* pur et simple, en tant qu'*élément chimique*; et, bien que dissimulé dans les préparations organiques, l'arsenic n'en conserve pas moins un pouvoir toxique assez intense; en second lieu intervient l'*action congestionnante* des arsénobenzènes, dont la réalité a été démontrée d'une part par la constatation au cours des autopsies d'une congestion intense de tous les organes avec de petits foyers hémorragiques, d'autre part par l'apparition précoce de rougeur de la conjonctive comme signe d'alarme de l'intolérance aux arsénobenzènes (SZANDICZ, 1926). Peut-être faudrait-il rattacher à cette action congestionnante le *pouvoir ictérigène* des arsénobenzènes, très variable d'ailleurs, les composés du groupe 914 paraissant plus ictérigènes que l'ancien 606. D'autre part il est démontré que le *benzène* et ses dérivés, le toluène et surtout l'acide picrique, ont un pouvoir ictérigène intense et l'on peut se demander si le pouvoir ictérigène des arsénobenzènes ne serait pas dû en partie à leur noyau benzénique; LAZERAT (1926) va même plus loin; il conclut que les dérivés du benzène sont capables de produire l'ictère grave et il admet cette étiologie benzénique pour les ictères graves arsénobenzoliques.

2° CONDITIONS RELEVANT DE L'ETAT DU FOIE

L'état antérieur du foie semble jouer un rôle de premier plan dans le déterminisme de ces accidents hépatiques.

a) FOIE SAIN. — Il faut d'abord faire entrer en ligne de compte la *haute différenciation* et la *grande fragilité* de la cellule hépatique; en effet, la cellule hépatique, comme la cellule nerveuse d'ailleurs, se trouve en haut de l'échelle de la différenciation et de la spécialisation cellulaires et par suite présente une résistance très faible aux actions toxiques et microbiennes. De plus, la cellule hépatique se trouve constamment exposée à des actions toxiques de toute nature, par suite de l'importante fonction antitoxique du foie.

D'autre part, la fixation de l'arsenic par le foie, qui se fait d'une manière élective après une seule injection (Masson, 1925), présente une intensité croissante au fur et à mesure d'apports ultérieurs et réguliers d'arsenic.

Cependant, malgré tous ces facteurs de fléchissement de la cellule hépatique au cours de son fonctionnement normal, UN FOIE SAIN SUPPORTE REMARQUABLEMENT BIEN UN TRAITEMENT ARSENICAL NORMAL, il subit un véritable coup de fouet et une stimulation fonctionnelle, il présente une accélération des échanges, des combustions et des dégradations organiques, ce n'est là d'ailleurs qu'un aspect local de l'action générale de l'arsenic sur les processus de la nutrition.

b) FOIE MALADE. — Mais les choses se passent tout autrement quand l'intégrité fonctionnelle ou anatomique du foie n'existe plus au moment de l'institution d'un

traitement arsenical. *L'état pathologique antérieur du foie semble conditionner d'une façon saisissante l'apparition d'accidents hépatiques d'ordre toxique.*

C'est ainsi que MASSON (1925) conclut, de sa thèse sur la pathogénie des ictères arsénobenzoliques, que « le « trouble fonctionnel hépatique engendré par l'arsénobenzol est minime et pour produire l'ictère il faut « antérieurement au traitement arsenical un foie déficient soit au point de vue fonctionnel seulement, soit « déjà par suite de lésions anatomiques. »

Pour ne citer qu'un exemple, nous dirons que sur 15 malades présentant des accidents hépatiques par les arsénobenzènes et observés par BERTRAND (1926), 10 présentaient des antécédents hépatiques personnels et 2 des antécédents hépatiques héréditaires; en somme, il y avait adultération antérieure de la glande hépatique dans 80 % des cas.

Mais pourquoi un foie malade ne supporte-t-il pas un traitement arsenical même normal ? Parce qu'un foie lésé voit son tropisme arsenical augmenté, parce qu'il fixe l'arsenic, avec plus d'intensité qu'un foie sain : ainsi, dans la huitième expérience de MASSON (*loc. cit.*, p. 79), on voit que cinq heures après une injection de 0,10 d'acétylarsan à un cobaye, un foie lésé (intoxication chloroformique) contient trois fois plus d'arsenic qu'un foie sain de poids très voisin.

De plus, entre en ligne de compte le trouble de la fonction antitoxique du foie, c'est-à-dire la diminution de sa capacité toxique et par suite la moindre tolérance du foie pathologique pour l'arsenic; des doses normales deviennent nocives pour lui.

Quels sont les différents états pathologiques que l'on

peut rencontrer à la base des accidents hépatiques par les arsenicaux ? Ce sont des syndromes d'insuffisance fonctionnelle, soit transitoires, soit plus durables, acquis, souvent héréditaires et correspondant alors à des lésions anatomiques plus évidentes.

Un premier groupe est constitué par les *syndromes d'insuffisance hépatique d'origine arthritique* ; dans un second groupe on peut faire entrer les *infections* et les *intoxications chroniques* ; viennent ensuite des troubles hépatiques divers et plus rares, lymphadénie, hémogénie, etc..., enfin les cas très fréquents d'association de deux ou de plusieurs de ces facteurs étiologiques chez un même individu.

1^{re} *Syndromes d'insuffisance hépatique d'origine arthritique*. — Il s'agit de sujets dont les *antécédents héréditaires*, remontant à une ou plusieurs générations, décèlent toute une série de manifestations de la diathèse arthritique : congestions hépatiques chroniques, colique hépatique, ictère, migraine, crises d'asthme, urticaire, cholémie familiale, etc... Et sur ce terrain arthritique, aggravé par une mauvaise hygiène alimentaire et générale, vont apparaître et se développer une ou plusieurs de ces manifestations arthritiques ancestrales ; elles évoluent généralement dès l'enfance, échelonnées le long des *antécédents personnels* du sujet, évoluant par poussées successives, alternant souvent entre elles, mais finissant toujours par réaliser un *syndrome d'insuffisance hépatique d'origine arthritique*.

Une de nos observations personnelles (Observation II) est tout à fait caractéristique à cet égard : enfant cholémique ayant présenté de l'eczéma des nourrissons, puis

de l'asthme, antécédents héréditaires : grand-père paternel hépatique, grands-parents maternels arthritiques, sœur ayant eu une cholécystite.

Mais à côté de cet arthritisme héréditaire, il faut faire une place à l'*arthritisme acquis* : troubles de la nutrition dus à la sédentarité et à une hygiène alimentaire défec-
tueuse, tant en qualité qu'en quantité.

Tous ces faits sont actuellement bien connus et VILLARET (1920), en particulier, considère comme manifeste le rôle du terrain hépatique et de l'hérédité cholémique dans l'apparition des ictères arsénobenzoliques.

Cf. OBSERVATION I à VI

2° Infections et intoxications chroniques.

a) *Syphilis*. — La syphilis touche très souvent le foie et provoque des ictères à la période secondaire, parfois même à la période primaire. Et ces lésions hépatiques au cours de la syphilis ont été bien étudiées par ZIELER (1926) qui recommande d'examiner avec attention le foie de tous les spécifiques, d'explorer régulièrement les fonctions hépatiques et d'établir, au besoin, un régime alimentaire pour ménager le foie fragile de ces sujets. Mais lorsque de tels ictères surviennent au cours d'une thérapeutique arsenicale, et principalement arsénobenzolique, la question se complique et se pose de la façon suivante : s'agit-il d'ictères syphilitiques ? S'agit-il d'ictères arsenicaux ?

MILIAN (1914), après avoir soutenu un moment la théorie toxique, est depuis une quinzaine d'années un partisan absolu de l'étiologie syphilitique de ces ictères. Dans

le camp adverse, SICARD, DUFOUR, BODIN, BROcq, etc..., croient à l'ictère réellement toxique. Certains auteurs, tels CHEVALIER et PAILLARD (1920), ont adopté une théorie mixte, permettant l'interprétation de la majorité des faits cliniques.

L'analyse des nombreux travaux parus sur cette question depuis dix ans et en particulier l'étude de Brocq (1921) nous permettra de comprendre ainsi le déterminisme de ces ictères :

Il existe des *ictères précoces* et des *ictères tardifs* : 1° Les ictères précoces sont indiscutablement des *ictères toxiques*, par *action directe sur le foie*, survenant rapidement après l'administration des arsénobenzènes, sur un foie déjà touché par le tréponème (hépatite syphilitique secondaire Cf. BRULÉ, 1920) et dont la résistance aux toxiques est diminuée. Ce sont des *ictères hépatiques*, avec *résistance globulaire augmentée*, ils guérissent par la suspension de la médication arsenicale.

2° Les ictères tardifs peuvent être syphilitiques, mais ils sont le plus souvent *de nature toxique, par action indirecte sur le foie* : le novarsénobenzol administré en injection intraveineuse exerce une action toxique certaine sur le foie et met cette glande en état de moindre résistance vis-à-vis du tréponème, *il sensibilise le foie au tréponème* et par ce mécanisme, il peut provoquer l'apparition d'un *ictère tardif, syphilitique* c'est possible, quant à sa cause immédiate et apparente, mais *toxique* dans son déterminisme lointain et dans sa pathogénie réelle.

Nous faisons ainsi jouer à l'arsenic un rôle de premier plan dans l'étiologie et la pathogénie des ictères

arsénobenzoliques, survenant précocement ou tardivement sur un foie déjà touché par la syphilis.

Et nous concluerons avec EMERY (1913) qu'« étant
« donnée, d'une part, l'affinité bien connue des arseni-
« caux et en particulier du salvarsan pour le foie, con-
« naissant d'autre part l'atteinte fréquente du tissu
« hépatique par l'infection syphilitique, on peut consi-
« dérer comme très rare l'ictère consécutif au traitement
« par le salvarsan. »

Dans les nombreuses observations publiées d'ictère arsénobenzolique, il est toujours difficile de voir ce qui revient à l'action toxique de l'arsenic. Aussi reproduisons-nous (Observation VII) une observation de MINET (1926) où une telle discrimination est possible.

b) Tuberculose. — Il existe entre le foie et les processus tuberculeux toute une série d'échanges de mauvais procédés (GIRBAL, 1923), la tuberculose lèse le foie, le foie défaillant retentit sur l'évolution tuberculeuse et le foie tuberculeux serait par définition prédisposé à des accidents arsenicaux.

Cependant, il importe de faire une distinction : les *tuberculeux fibreux*, les *tuberculeux extra-pulmonaires* ont un foie en général peu touché qui supporte bien les arsenicaux, surtout les moins toxiques d'entre eux, les cacodylates.

Au contraire, dans les *bacilloses pulmonaires évolutives*, dans les *tuberculoses ulcéro-caséuses*, il y a atteinte profonde du parenchyme hépatique : la dégénérescence graisseuse du foie des tuberculeux avancés est classique ; parfois même, lorsque l'évolution est fort longue, il peut se produire une dégénérescence amyloïde du

foie. Ete cette atteinte profonde et massive de la cellule hépatique prédispose à des accidents hépatiques arsenicaux, même si l'arsenic est administré à doses minimales (Observation VIII).

Nous publierons également deux observations (IX et X) ayant trait à des tuberculeux cliniquement guéris ou ayant présenté des processus à évolution fibreuse.

c) *Alcoolisme*. — Ce facteur étiologique a été très souvent invoqué à l'origine des ictères arsénobenzoliques.

ARCHIMBAUD (1914) conclut de sa thèse, inspirée par le Professeur NICOLAS, que les lésions chroniques du foie et spécialement l'alcoolisme semblent avoir une action particulière sur le développement des ictères arsénobenzoliques.

BRULÉ (1920) admet une telle étiologie; de même que SIMON, dans le traité de médecine de SERGENT (1921).

Nous rapporterons quatre observations de ce genre (XI, XII, XIII, XIV) dûes soit aux arsenicaux trivalents, soit aux pentavalents.

d) *Paludisme*. — Les opinions sont assez partagées sur le rôle du paludisme dans la prédisposition du foie aux accidents arsenicaux.

Certains auteurs croient le foie paludéen peu touché au point de vue de sa résistance à l'action toxique de l'arsenic. Ainsi BOUDIN donnait impunément à ses paludéens jusqu'à 0,10 d'acide arsénieux par jour. De même MARÉCHAL (1919) utilise dans le paludisme de hautes doses de cacodylate, suivant la méthode de RAVALT, et ne signale ni incidents ni accidents. CHEVALIER et PAILLARD (1920) n'ont pas observé une proportion plus forte d'ictères chez les syphilitique paludéens. Enfin

M. le Professeur NICOLAS, qui a bien voulu nous donner son opinion à ce sujet, pense que le foie paludéen supporte bien les arsenicaux et ne constitue pas une contre-indication à une thérapeutique arsénobenzolique active dans la syphilis.

Cependant, des cas d'accidents hépatiques ou d'ictères ont été signalés dans de telles conditions. GASTOU et PONTOIZEAU (1923) trouvent le paludisme dans 20 % des cas à l'origine des ictères arsénobenzoliques.

Enfin, nous publierons plus loin cinq observations (XV, XVI, XVII, XVIII, XIX), dont une personnelle, où le paludisme a joué un rôle provocateur manifeste ; mais il s'agit le plus souvent dans ces cas de paludisme grave, résistant à toutes les thérapeutiques, ou n'ayant jamais été traité.

3° Facteurs étiologiques divers.

a) *Grossesse.* — On peut considérer en effet la grossesse comme une intoxication légère, qui peut retentir sur le foie et provoquer une *insuffisance fonctionnelle transitoire* de cette glande. Un traitement arsenical quelconque pourra donc entraîner un trouble et une défaillance hépatiques plus ou moins intenses ; c'est ainsi que, dans les cas d'ictères salvarsaniques apparaissant chez des femmes enceintes, BAR (1911) fait jouer un rôle à la superposition de l'intoxication arsenicale et de l'intoxication gravidique dans la production d'une hépatite.

Cependant, comme le dit ABITBOUL (1920), « faite avec « précaution, la médication active par le novarséno-
« benzol au cours d'une grossesse a le plus souvent
« laissé la grossesse évoluer sans ictère. »

b) *Hémogénie.* — Dans l'hémogénie, le foie est sou-

vent touché, mais il s'agit là d'une atteinte héréditaire et familiale, tout à fait analogue à celle du foie arthritique. Le foie hémogénique sera donc, comme le foie arthritique, particulièrement sensible à l'arsenic. Nous reproduisons plus loin une observation très complète de LEREDDE et P.-E. WEIL, où une telle étiologie a pu être mise en évidence (Observation XX).

c) *Lymphadénie*. — Dans ce cadre entre une observation de ROUBIER, FLORENCE et PROBY (1922) (Observ. XXI), il s'agit d'une lymphadénie aleucémique traitée par le novarsénobenzol et aboutissant à une mort rapide par insuffisance hépatique, avec présence d'arsenic dans le foie.

M. le Professeur agrégé ROUBIER a bien voulu nous faire part de ses impressions au sujet de cette observation et il nous a dit en particulier que « le foie, chez ce « malade, était certainement altéré avant le traitement, « comme il l'est habituellement dans les processus lymphadénique et leucémique ».

d) *Traumatisme*. — Les traumatismes antérieurs ont été rarement mis en cause comme prédisposant à des accidents hépatiques arsenicaux. Pourtant STRATHY, SMITH et HANNAH (1920) citent le cas d'un sujet qui avait eu antérieurement une *blessure du foie*.

Nous reproduisons, dans notre Observation XXII, un cas analogue (BRETON et MORTREUX, 1926) dans lequel il s'agissait d'un traumatisme important au niveau du foie, ayant nécessité une cholécystectomie d'urgence.

4° *Troubles et tares hépatiques multiples.*

A la fin de cette étude étiologique, il faut ajouter que ces divers états pathologiques du foie peuvent très bien

se trouver associés, suivant des modalités très variables, chez un même individu. D'ailleurs, dans la plupart des observations comportant un traitement arsénobenzolique, on constate presque toujours la syphilis comme premier facteur d'adultération hépatique, elle peut alors être associée au paludisme, à la tuberculose, à l'alcoolisme pour créer au niveau du foie des lésions plus complexes difficiles à interpréter.

Parfois la complexité est plus grande encore, comme dans l'observation d'ESCHBACH (observ. XXIII) où coexistent les trois facteurs étiologiques suivants : *syphilis*, *alcoolisme*, *grossesse*.

En somme, les facteurs de prédisposition hépatique aux accidents arsenicaux sont constitués dans la majorité des cas par des *lésions diffuses et chroniques*, de nature *infectieuse* ou *toxique* (intoxications internes ou intoxications externes); la moindre résistance du foie aux agents toxiques se trouve ainsi réalisée par une atteinte diffuse et ancienne du parenchyme hépatique.

Au contraire, les accidents arsenicaux sont rares dans les cas de *lésions hépatiques localisées*, laissant une proportion plus ou moins grande de parenchyme sain, au niveau duquel peut se faire un fonctionnement hépatique normal et même parfois un hyperfonctionnement compensateur. C'est le cas des *kystes hydatiques* du foie, des *abcès* du foie, de certaines *cirrhoses hépatiques* (C. hypertrophique), des *noyaux néoplasiques secondaires*. A ce sujet, cependant, RINDFLEISCH (1913) a publié une observation de mort après une injection de 0,60 de néosalvarsan intraveineux et cet au-

teur a trouvé à l'autopsie un cancer de la vésicule biliaire généralisé au foie; il est vrai qu'il attribue ces accidents mortels à un état « thymo-lymphatique » révélé par la persistance du thymus et l'hypertrophie du corps thyroïde, de la rate et des amygdales palatines et linguales.

C. — Pathogénie hépatique de certains accidents arsenicaux extra-hépatiques

A côté des accidents hépatiques dûs à l'action de l'arsenic sur un foie sain ou antérieurement lésé, il existe un grand nombre d'accidents extra-hépatiques survenant au cours de la thérapeutique arsenicale et surtout arsénobenzolique. Ces accidents, apparaissant au niveau d'organes ou de systèmes très différents, se traduisent par des symptômes ou des ensembles de symptômes d'allure tout à fait disparate et n'ayant aucun rapport apparent avec la physiologie pathologique du foie. Cependant, un examen attentif des faits, ainsi que la mise en œuvre de toutes les méthodes d'exploration du foie, permettent d'attribuer un rôle à une *atteinte hépatique antérieure ou concomitante* dans le déclenchement de certains accidents arsenicaux extra-hépatiques. Cette pathogénie hépatique peut être particulièrement bien mise en évidence dans trois ordres de symptômes : les syndromes cutanés, les syndromes sanguins, les syndromes nerveux.

1° ACCIDENTS CUTANES. — Nous éliminerons d'abord les *érythèmes légers et précoces* que MILIAN

(1920-1926) considère comme des *phénomènes biotropiques* et *non toxiques*, dûs au réveil par le médicament d'un microbisme latent. Beaucoup plus intéressantes pour nous, au contraire, sont les *érythrodermies arsénobenzoliques*, car un certain nombre d'auteurs (MILIAN, QEYRAT, RAVAUULT, etc.) ont montré l'existence de lésions hépatiques au cours de leur évolution. Mais d'autres preuves, de nature très diverse, plaident en faveur du rôle du foie dans le déterminisme de ces accidents cutanés :

a) ANTÉCÉDENTS HÉPATIQUES. — Dans certains cas, on peut mettre en évidence des antécédents pathologiques du côté du foie, héréditaires ou acquis, antérieurs même à toute thérapeutique arsenicale, mais ces faits sont assez peu fréquents.

b) COEXISTENCE DE SIGNES CLINIQUES HÉPATIQUES. — Des manifestations cliniques hépatiques surviennent souvent au cours d'une thérapeutique arsenicale, en même temps que les accidents cutanés ou les précédant de peu. Elles consistent en : *vomissements, diarrhée, embarras gastrique fébrile, congestion du foie* (BOUTELIER, 1919), *douleur à la pression dans l'hypocondre droit* (LÉVY, 1912), *subictère* ou *ictère* (HUDELO et MONTLAUR, 1916 ; DEBON, 1920 ; MILIAN et SOLENTE, 1924), parfois même *ictère grave* comme dans les observations de BOURDEAU D'ANTONY (cité par GAUCHER, 1912), KIRCH (1924), de MERKLEN, PAUTRIER et WOLF (1924).

c) TESTS D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE POSITIFS. — Au cours des accidents cutanés des arsénobenzènes, les

épreuves fonctionnelles du foie décèlent toujours une déficience partielle et totale de la cellule hépatique.

C'est ainsi que les auteurs ont pu mettre en évidence des *troubles de la fonction biliaire* (HUDELO et RABUT, 1920; DESAUX et collaborateurs, 1922), de l'*urobilinurie* (HUDELO et RABUT, 1920; BRIN, 1920; POMARET et BLAMOUTIER, 1922), des signes d'*insuffisance protéopexique* du foie (GOUGEROT et BLAMOUTIER, 1922; POMARET et BLAMOUTIER, 1922), une *augmentation du coefficient de Maillard-Lanzenberg* (POMARET et BLAMOUTIER, 1922), de l'*acétonurie* et de l'*acétonémie* (DESAUX et collaborateurs, 1921); on a signalé également (BOUTELIER, 1919) l'*indicanurie*, la *glycosurie alimentaire*, l'*élimination intermittente du bleu*.

d) CAS D'ÉRYTHRODERMIE PAR TUBERCULOSE HÉPATIQUE DIFFUSE. — Dans une observation de PETGÈS (1921), on peut rattacher l'apparition d'une érythrodermie exfoliante généralisée au trouble du fonctionnement hépatique par une tuberculose diffuse du foie. L'altération hépatique serait donc bien le *primum movens* de ces accidents arsenicaux cutanés.

De ces quatre ordres d'arguments, nous concluerons avec DESAUX et ses collaborateurs (1922) que *les troubles hépatiques jouent un rôle capital dans la pathogénie des érythèmes arsénobenzoliques*, qu'ils échappent souvent à l'examen clinique, car il n'existe jamais une atteinte globale et massive de la cellule hépatique, mais qu'ils seront mis facilement et constamment en évidence par les épreuves de laboratoire.

En ce qui concerne le mécanisme de ces accidents,

BOUTELIER pense que les lésions du foie agiraient tant par la diminution de la fonction antitoxique que par déficience subite de la fonction d'emmagasinement qui provoquerait un rejet brutal dans l'organisme du toxique accumulé et une fixation intense sur le système cutané peu préparé à cette fonction.

2° ACCIDENTS SANGUINS. — Les accidents sanguins de l'arsénothérapie sont devenus très fréquents avec la thérapeutique arsénobenzolique, si bien que, depuis quelques années, certains auteurs ont invoqué le rôle du *noyau benzénique* dans le déclenchement de **ces syndromes hématologiques** (RABUT et OURY, 1922; GÉORGIADÈS, 1924; SICARD, 1926). C'est d'une telle pathogénie que relèvent probablement les anémies transitoires du 914 (LANGEVIN, BRULÉ et MARIE, 1916), de même que les anémies aplastiques graves.

Mais ce qui importe surtout, c'est l'atteinte organique, *atteinte hépatique* ou *lésions des organes hématopoiétiques*, qu'elles relèvent de l'action du *noyau benzénique* ou de celle de l'*élément arsenic*.

Cinq ordres d'arguments peuvent être mis en avant pour démontrer une *pathogénie surtout hépatique des accidents sanguins des arsénobenzènes*.

a) ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX. — DOYON et POLICARD (1909) ont étudié les rapports entre les lésions hépatiques et la teneur en fibrine du sang, au cours de l'intoxication aiguë par l'acide arsénieux. Ils concluent que l'injection intraveineuse d'une solution d'acide arsénieux détermine chez le chien, en un temps très court, parallèlement des lésions hépatiques et une baisse de la

teneur en fibrine du sang. Or, c'est le foie qui contribue surtout à la formation du fibrinogène sanguin, de plus, la coagulabilité du sang est fonction de son taux en fibrinogène; donc, des syndromes sanguins par troubles divers de la coagulabilité peuvent très bien relever de l'insuffisance hépatique due à l'action toxique de l'arsenic.

b) ANTÉCÉDENTS HÉPATIQUES. — Chez les sujets porteurs de syndromes hématologiques dus aux arsénicaux, on relève très souvent des antécédents pathologiques du côté du foie, de deux ordres légèrement différents.

1° Antécédents hémogéniques. — La plupart des malades observés par P.-E. WEIL et ISCH-WALL (1923) présentaient un *terrain hémogénique* (hémorragies menstruelles prolongées, épistaxis, ecchymoses cutanées) en même temps que des antécédents hépatiques plus ou moins nets, personnels ou héréditaires. Et c'est sur ce terrain hémogénique avec troubles hépatiques que se développent avec prédilection les accidents hémorragiques ou anémiques post-arsénobenzoliques.

LESPINNE et FÉRON (1926) notent à la base des purpuras arsénobenzoliques des troubles hépatiques, mais presque uniquement dans les cas d'état hémogénique.

2° Antécédents arthritiques. — P. E. WEIL et ISCH-WALL (1923) relèvent souvent dans les antécédents personnels ou familiaux les stigmates du *terrain arthritique* (lithiase, colique hépatique, ictère, diabète, etc.) ou la présence d'états pathologiques acquis. C'est ainsi que chez un de leur malade, éthylique avec gros foie et ayant

présenté une crise de colique hépatique, un traitement arsénobenzolique déclancha un état hémorragipare.

De même, WATRIN (1922) cite un cas très suggestif de purpura grave avec hémorragies multiples et mort en moins de huit jours, chez une insuffisante hépatique ancienne soumise au 914.

Dans un autre cas, cité par DAVIOT (1923), il s'agissait d'un malade présentant des troubles hépatiques depuis l'âge de 13 ans et qui fit un purpura arsénobenzolique.

Enfin, NICOLAS, GATÉ et LEBEUF (1923), à propos d'un cas de purpura aigu hémorragique postnovarsénobenzolique, concluent que « chez certains individus prédisposés ou présentant des troubles fonctionnels viscéraux surtout hépatiques, le novarsénobenzol est susceptible de créer des désordres et un déséquilibre sanguin particulièrement redoutable. »

En somme, qu'il s'agisse de *terrain hémogénique* ou de *terrain arthritique*, les troubles antérieurs du foie semblent bien jouer un rôle de premier plan dans la genèse de ces syndromes hématologiques.

c) COEXISTENCE DE SIGNES CLINIQUES HÉPATIQUES. ---
Les observateurs ont très souvent constaté l'existence simultanée de signes cliniques hépatiques et d'accidents sanguins des arsénobenzènes. On peut voir :

1° *Des modifications plus ou moins importantes de volume et de consistance du foie*, décelée soit à l'examen clinique, soit à l'examen anatomo-pathologique. Ces faits se voient au cours des *syndromes hémorragiques* (LABBÉ et LANGLOIS, 1919; ESCHBACH, 1919; P. E. WEIL et ISCH-WALL, 1923) aussi bien que dans les *syn-*

dromes anémiques graves (P.-E. WEIL et ISCH-WALL, 1922).

2° *Des ictères bénins*, contemporains du trouble sanguin ou survenant au cours d'une série arsénobenzolique antérieure. Ces ictères apparaissent au cours des *syndromes hémorragiques* (ABATTUCCI, 1912 ; NICOLAS, GATÉ et LEBEUF, 1923 ; P. E. WEIL et ISCH-WALL, 1923), au cours des *syndromes anémiques graves* (P. E. WEIL et ISCH-WALL, 1922 ; FEINBERG, 1922 ; LÉVY, 1926) ou bien au cours de syndromes mixtes, comme dans l'observation de VÉDEL, M. et G. GIRAUD (1923), anémie aplastique avec hémorragie et purpura.

3° *Des ictères graves*. — Dans ces cas, le syndrome ictère grave domine la scène, mais il se complique souvent de *syndromes hémorragiques et purpuriques* (RABUT et OURY, 1922 ; LESPINNE et WYDOOGHE, 1922 ; MERKLEN, PAUTRIER et WOLF, 1924, LAZERAT, 1926).

d) TESTS D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE POSITIFS. — On peut constater dans les urines la présence de *pigments biliaires* ou d'*urobiline* au cours des accidents sanguins des arsénobenzènes (LESPINNE et WYDOOGHE, 1922 bis ; DAVIOT, 1923), mais le plus souvent ce sont les tests de la fonction sanguine du foie et en particulier ceux dont l'ensemble constitue le *syndrome d'insuffisance hémocrasique du foie* de P. E. WEIL, BOGAGE et ISCH-WALL ; ce sont l'*irrétectilité* du caillot, l'*hyperchokémie*, l'*émiettement du caillot*, la *redissolution du caillot*, la *diminution des hématoblastes*, l'*augmentation du temps de saignement*. Or, tous ces tests sont positifs au cours des purpuras postarsénobenzoliques, avec ou sans hémorragie, avec ou sans anémie.

e) ACCIDENTS SANGUINS DÉCLENCHÉS CHEZ DES HÉPATIQUES PAR D'AUTRES AGENTS CHIMIQUES. — Des agents chimiques autres que l'arsenic sont capables de produire des accidents sanguins par l'intermédiaire d'une lésion hépatique; ces faits ont été surtout bien étudiés pour l'*iodure de potassium*. Un cas cité par DÉLÉAGE (1902) est tout à fait démonstratif à cet égard : syphilis sclérogommeuse du foie et de la rate; signes d'insuffisance hépatique complète; 2 gr. I. K. par jour, au troisième jour, éruption purpurique; au quatrième jour, énorme ecchymose du tronc et du membre inférieur droit; quelques jours plus tard, une nouvelle dose d'I. K. provoque au troisième jour une hémorragie sous-cutanée encore plus étendue et des épistaxis abondantes; délire, troubles cérébraux et mort.

De ces cinq ordres d'arguments, on peut conclure à un rôle certain et de première importance de l'atteinte hépatique, antérieure ou concomitante, dans le déterminisme des syndromes sanguins postarsénobenzoliques. Mais, si l'on veut préciser la part respective de l'atteinte hépatique et de l'atteinte des organes hématopoiétiques, d'une part, celle du noyau benzénique et de l'arsenic, d'autre part, la question devient beaucoup plus délicate cependant, il semble bien que *les arsénobenzènes lèsent en même temps le foie et les organes hématopoiétiques, le foie surtout par leur arsenic, la rate surtout par leur benzol*; mais l'atteinte hépatique semble bien venir en toute première ligne en raison : 1° de l'action directe sur le foie de l'arsenic arsénobenzolique, grâce à son hépatotropisme; 2° de l'action directe sur le foie du noyau benzénique, grâce à la fonc-

tion antitoxique du foie; 3° de l'existence des *sympathèses hépato-spléniques* récemment mises en évidence par ODDO et ZUCCARELLI (1926).

3° ACCIDENTS NERVEUX. — Les accidents nerveux sont assez fréquents au cours de la thérapeutique arsenicale, et dans la majorité des cas ils peuvent être attribués, comme l'avait admis SCOLOSUBOFF (1875), à une fixation élective et primitive de l'arsenic sur le tissu nerveux. Cependant, il semble bien actuellement que, dans certains cas, *une déficience hépatique joue un rôle dans le déterminisme de ces accidents*, par un mécanisme tout à fait analogue à celui invoqué par BOUTELLIER pour le déclenchement des accidents cutanés : en effet, la défaillance de la fonction antitoxique du foie, et par suite la diminution de sa fonction d'emmagasinement, provoquent un rejet en masse de l'arsenic dans l'organisme et une fixation sur tous les organes, et en particulier sur les centres nerveux, encore moins adaptés que le système cutané à un tel rôle.

Un dernier facteur hépatique des accidents arsenicaux extra-hépatiques est la *diminution de l'alcalinité des humeurs*. GAUTRELET (1921), poursuivant des études ébauchées par MILIAN depuis 1913, a montré que les sujets *hyperalcalins* supportent tous admirablement les injections d'arsénobenzènes tandis que les *hypoalcalins* présentent des accidents dans des proportions impressionnantes. Or la diminution de l'alcalinité humorale se rencontre très souvent dans les états pathologiques du foie, elle expliquerait ainsi, dans une certaine mesure, la sensibilité des hépatiques à l'arsenic et aussi l'action

bienfaisante de la cure de Vichy, soit antérieure, soit concomitante, qui augmente la tolérance du foie aux arsénobenzènes, sans doute grâce au relèvement du taux de la réserve alcaline.

La conclusion générale de cette étude pathogénique est que la *défaillance de la fonction antitoxique du foie* est un facteur constant et très général du déclenchement des accidents arsenicaux extra-hépatiques, quels que soient les organes ou les systèmes siège de ces accidents; mais ces accidents extra-hépatiques n'en restent pas moins, quant à leur nature, des accidents arsenicaux par action toxique directe de l'arsenic.

D. — Tableau Clinique

Parmi les accidents si nombreux et si protéiformes de la thérapeutique arsenicale et arsénobenzolique, les accidents hépatiques, et particulièrement le syndrome « ictère », méritent une place à part en raison de leur fréquence et des particularités de leur mode d'apparition et de leur évolution.

1° SYNDROMES HEPATIQUES

a) ICTÈRES ARSÉNOBENZOLIQUES. — Ces ictères sont en général d'une grande bénignité, parfois ils peuvent être exceptionnellement graves.

L'*ictère bénin* se présente sous deux formes : l'*ictère précoce*, l'*ictère tardif*.

L'*ictère bénin précoce* a une allure aiguë, il survient immédiatement après l'injection ou à la fin d'une série.

Il évolue en deux phases, qui ont été décrites par MILIAN (1914), une phase préictérique, marquée surtout par des phénomènes généraux, avec frissons, fièvre élevée, parfois éruption cutanée, avec ou sans purpura. Puis l'ictère apparaît au bout de 48 heures environ, soit simple subictère durant de 2 à 5 jours, sans décoloration des matières ni pigments biliaires dans les urines, le plus souvent il s'agit d'un ictère vrai, *ictère hépatique avec signes d'intoxication biliaire*, prurit, état saburral des voies digestives, anorexie, vomissements, légère bradycardie. Le foie est légèrement augmenté de volume, un peu sensible à la pression.

Les urines sont brunâtres et contiennent des pigments et des sels biliaires; la décoloration des matières n'est pas constante.

L'état général est rapidement atteint, il survient un amaigrissement assez marqué; la convalescence est lente et progressive.

Les recherches de laboratoire montrent qu'il s'agit bien d'un *ictère hépatique* et non d'un *ictère par hémolyse*; il n'y a pas d'hémolysines dans le sérum sanguin, il y a augmentation de la résistance globulaire.

L'ictère bénin tardif est beaucoup plus intéressant car sa véritable origine peut être souvent méconnue. Il survient plusieurs semaines ou même plusieurs mois après la cessation de la médication arsenicale; le plus souvent, il apparaît de la huitième à la douzième semaine (MILIAN). Suivant la description d'EMERY et MORIN (1921), il est précédé d'une phase préictérique, véritable phase d'incubation, longue et assez discrète; elle est constituée par un syndrome gastro-intestinal plus ou

moins accentué, perte de l'appétit, nausées, diarrhée, pesanteur dans l'hypocondre droit ou la région hypogastrique, parfois asthénie assez marquée, poussées subfébriles intermittentes et amaigrissement.

Puis survient, après une période plus ou moins longue, un ictère de type catarrhal bénin, c'est un ictère plus ou moins foncé, apyrétique, avec ou sans prurit, avec décoloration des matières et cholurie, présence fréquente de pigments et de sels biliaires dans les urines.

Le foie est légèrement hypertrophié, peu ou pas douloureux à la pression, parfois simple sensation de pesanteur dans l'hypocondre droit.

Cet ictère dure 4 à 6 semaines, la convalescence est assez longue, avec persistance plus ou moins accentuée de l'asthénie et de l'amaigrissement.

En somme, le tableau clinique de l'ictère bénin, qu'il soit précoce ou tardif, est toujours le même, c'est toujours un ictère hépatique, avec résistance globulaire augmentée; le caractère intéressant de l'ictère tardif est cette phase de latence, avec troubles digestifs vagues plus ou moins accusés.

L'*ictère grave* est un ictère généralement précoce; il se présente souvent d'emblée avec l'allure d'un ictère grave, mais il peut aussi succéder à un *ictère bénin précoce* (HALLAM, 1920). Il débute par des phénomènes généraux assez intenses, fièvre, céphalée, abattement; en même temps, existe souvent une éruption, surtout du type scarlatiniforme. L'ictère n'est pas toujours très accentué, les conjonctives sont subictériques et les téguments ont une teinte plutôt blafarde que franchement ictérique; il n'y a pas toujours décoloration des ma-

tières, les hémorragies cutanées ou muqueuses sont fréquentes. Puis, au bout de 8 à 15 jours, le malade tombe assez brusquement dans un état subcomateux avec phénomènes nerveux, agitation, délire. La température reste élevée, les hémorragies se multiplient, hématomés, épistaxis, rectorragies; puis la température tombe et la mort survient dans le coma complet.

Il s'agit là d'un ictère arsenical, car LAZERAT (1926) a montré que dans ces cas le foie contient des quantités appréciables, parfois même considérables d'arsenic.

b) SYNDROMES DIVERS D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE. —

En dehors du syndrome ictère, l'arsenic est capable de réaliser au niveau du foie d'autres symptômes moins fréquents, mais qui sont souvent en rapport avec les état pathologiques antérieurs du foie.

Il s'agit le plus souvent de *sujets arthritiques* présentant un syndrome d'insuffisance hépatique plus ou moins intense, généralement assez modérée; ces sujets qui ont présenté antérieurement de l'eczéma des nourrissons, des crises d'asthme (Observ. II), des crises de colique hépatique (Observ. I et III), des crises migraineuses (Observ. IV) font de nouveau, à l'occasion d'un traitement arsenical, une ou plusieurs de ces manifestations hépatiques antérieures : ce sont des coliques hépatiques reparaisant sur un terrain lithiasique, ce sont des troubles gastro-intestinaux vagues avec congestion chronique du foie et pesanteur dans l'hypocondre droit. Parfois, comme dans nos Observations XV et XVIII, il s'agit de *paludéens* qui font des congestions hépatiques traînantes avec crises diarrhéiques.

Parfois, le seul signe clinique hépatique consiste dans la constatation d'un *foie un peu gros* ou *un peu douloureux* (chez des *alcooliques*, Observ. XII et XIII; chez des *hémogéniques*, Observ. XX; chez des *lymphadéniques*, Observ. XXI; dans les troubles et tares hépatiques multiples, Observ. XXIII).

2° SYNDROMES EXTRA-HEPATIQUES. — Nous ne nous livrerons pas à une étude détaillée de ces syndromes extra-hépatiques et nous nous bornerons à une vue d'ensemble des divers types cliniques rencontrés dans la pratique courante.

a) SYNDROMES CUTANÉS. — Comme MILIAN (1920) et GASTOU (1920), nous distinguerons deux variétés d'érythèmes *arsénobenzoliques* :

1° *Les érythèmes précoces ou du neuvième jour*, bénins; ce sont des érythèmes *maculeux*, *papuleux*, *ortié*, *morbilliformes* ou *scarlatiniformes*. Les plus fréquents sont les érythèmes scarlatiniformes; ils sont *précoces* (survenant après la première ou la deuxième injection), *légers* et *fugaces*, leur évolution est très courte, en 3 à 8 jours, tout est rentré dans l'ordre.

2° *Les érythèmes tardifs*, plus graves; ils sont constitués essentiellement par les *érythrodermies exfoliantes généralisées*; ce sont de *vastes érythèmes*, *persistants*, *précocement et largement desquamatifs*, ils surviennent après un nombre appréciable d'injections, correspondant à une dose déjà forte de 914 (5 à 10 gr.). Ils sont caractérisés cliniquement par une *rougeur généralisée*, de la *desquamation*, accessoirement de l'*infiltration*

dermique, de l'œdème hypodermique et du suintement. L'évolution se fait généralement en 3 à 4 semaines, la mort peut survenir dans certains cas graves.

b) SYNDROMES SANGUINS. — Ce sont, d'une part, des *syndromes hémorragipares* (*syndromes purpuriques*, *syndromes hémophiliques*), d'autre part, des *syndromes anémiques*. L'allure clinique de ces accidents sanguins arsénobenzoliques est tout à fait particulière en raison de l'intrication parfois extrême des syndromes purpuriques, hémophiliques et anémiques entre eux.

1° *Syndromes purpuriques*. — Il s'agit soit de *purpura simple* (RABUT et OURY, 1922), soit de *purpura rhumatoïde* (P. E. WEIL et ISCH-WALL, 1923) ou de *purpura hémorragique bénin*. Mais le type le plus fréquent et le mieux connu est le *purpura aigu hémorragique* caractérisé par : purpura intense, hémorragies multiples et récidivantes, cutanées, muqueuses, gingivales, musculaires. Le syndrome hématologique est le même dans ces quatre variétés : anémie assez marquée, signes d'*insuffisance hémocrasique du foie* que nous étudierons en détail dans notre troisième partie.

2° *Syndromes hémophiliques*. — Ce syndrome existe rarement à l'état isolé et très souvent il est plus ou moins intriqué avec un *syndrome purpurique*. C'est ainsi que, dans la plupart des observations de purpura post arsénobenzolique, on constate une augmentation plus ou moins marquée, parfois considérable du temps de coagulation (LABBÉ et LANGLOIS, 1919 ; AUBERTIN, 1926 ; WIDAL et Mme BERTRAND-FONTAINE, 1926).

A côté de cet allongement considérable du temps de

coagulation, le syndrome hémophilique est caractérisé par la sédimentation des hématies et la coagulation plasmatique, et, au point de vue clinique, par des hémorragies provoquées.

3° *Syndromes anémiques*. — Parfois il s'agit d'une anémie légère ou de moyenne intensité, en rapport avec les hémorragies plus ou moins abondantes des syndromes purpuriques ou hémophiliques. Mais le type le plus courant et le mieux caractérisé est l'*anémie aplastique hémorragique*, ainsi appelée car elle présente en même temps les stigmates de l'anémie aplastique et ceux du purpura hémorragique; elle a une évolution assez rapide, généralement terminée par la mort, parfois enrayée par des transfusions répétées.

Ce qu'il faut retenir de cette étude analytique des syndromes sanguins arsénobenzoliques, c'est que, pratiquement, *ils n'existent jamais à l'état isolé*, avec leur symptomatologie complète et évidente; en effet, le plus souvent, les arsénobenzènes provoquent des *syndromes hématologiques complexes*, où existent quelques signes seulement de chacun des syndromes purpuriques, hémophiliques et anémiques; et nous citerons à nouveau, en terminant, l'observation de WIDAL et Mme BERTRAND-FONTAINE où, à la suite d'une série d'injections de novarsénobenzol, apparut un syndrome hématologique grave ainsi caractérisé : *anémie aplastique grave* à 2.260.000 GR et ayant même atteint un moment 1.040.000 GR, de plus, *syndrome purpurique* et *syndrome hémophilique* intriqués.

c) SYNDROMES NERVEUX. — Il s'agit soit de signes nerveux purs (ictus, hémiplégie, coma) qu'il faut dis-

tinguer des *neuro-récidives*, soit de phénomènes plus ou moins marqués et plus ou moins transitoires de confusion mentale, d'obnubilation, d'excitation, comme dans notre Observation XXI.

E. — Anatomie Pathologique

Les lésions anatomiques du foie au cours d'une thérapeutique arsenicale ont pu être étudiées grâce à l'expérimentation et aux autopsies des sujets morts des suites de l'évolution naturelle de leur affection, des suites d'une affection intercurrente ou des suites de la thérapeutique arsénobenzolique (*Cf. thèses* de MISKDJIAN 1912 et de DREYFUS, 1912).

1° EXPÉRIMENTATION. — PODWYSSOTSKY (cité par BALTHAZARD, 1912) injecte au lapin de petites quantités d'acide arsénieux (5 mgr.) et constate, après 7, 12, 24 heures, de petits foyers de mortification dans le foie, de la grosseur d'un grain de chènevis; à l'examen histologique, on trouve une nécrose complète des cellules hépatiques, alors que l'épithélium des canaux biliaires traversant les foyers nécrosés a conservé ses caractères normaux.

MOREL, MOURIQUAND et POLICARD (1913) ont étudié expérimentalement l'action du salvarsan sur le foie à doses thérapeutiques : à un lapin de 3 kgs, ils font une injection intramusculaire de 0,05 de salvarsan et ils le sacrifient 48 heures plus tard. A l'examen histologique du foie, on ne constate pas de lésions véritablement pathologiques mais une hypertrophie très nette des cel-

lules hépatiques qui sont en état d'hyperfonctionnement évident.

2° AUTOPSIES. — Les lésions hépatiques mises en évidence au cours des autopsies succédant à une thérapeutique arsenicale sont de deux ordres :

a) Des *lésions anciennes, chroniques*, correspondant aux *affections hépatiques antérieures* que nous avons vu jouer un rôle dans la pathogénie des accidents hépatiques arsenicaux.

b) Des *lésions récentes, aiguës*, correspondant à l'atteinte arsenicale elle-même du parenchyme hépatique.

Au point de vue *macroscopique*, le foie est tantôt gros, jaune clair, mou, graisseux, sa surface lisse et régulière, tantôt il est diminué de volume et rétrecté dans les cas d'atrophie jaune aiguë.

Au point de vue *microscopique*, on constate une *infiltration extrême des lésions infectieuses chroniques et des lésions toxiques aiguës*.

C'est ainsi que dans le foie syphilitique de notre Observation VII, on voit les lésions d'*hépatite interstitielle diffuse d'origine syphilitique* (travées de sclérose délimitant de petits îlots de cellules hépatiques, disparition de la topographie lobulaire, par endroits sclérose plus disséquante et monocellulaire, cellules hépatiques altérées, chargées de pigments avec noyaux en pycnose) en même temps que les signes d'une *dégénérescence granulo-graisseuse* (congestion, traînées de leucocytes surtout au voisinage des vaisseaux, cellules hépatiques surchargées de grains de pigments ou de fines gouttelettes de graisse).

C'est ainsi que dans le *foie tuberculeux* de notre observation X, à côté de lésions anciennes de sclérose (bandes fibreuses à prédominance porte) et de dégénérescence granulo-graisseuse (cette fois-ci due à la bacillose), on note des lésions de congestion aiguë avec traînées de petites cellules rondes.

On pourrait multiplier de tels exemples et les aspects histologiques varieraient évidemment suivant la nature des lésions infectieuses anciennes, mais les caractéristiques des lésions toxiques par l'arsenic sont plus constantes: ce sont, d'une part, des *lésions de congestion intense*, avec larges traînées de lymphocytes, piquetés hémorragiques et même suffusions hémorragiques très nombreuses, d'autre part des lésions d'*atrophie jaune aiguë*, dégénérescence granulo-graisseuse avec surcharge pigmentaire, surtout centro-lobulaire.

CHAPITRE II

Le foie au cours d'une intoxication arsenicale aiguë

Les manifestations hépatiques, dans l'intoxication arsenicale aiguë, ont une importance beaucoup moindre que dans les intoxications chroniques ou à minima, car ici ce sont les manifestations toxiques générales qui dominent la scène.

Cependant, comme dans le chapitre précédent, les manifestations cliniques et les lésions anatomiques de l'atteinte du foie par l'arsenic sont caractéristiques et bien individualisées; elles ont été en effet très souvent étudiées et très bien décrites depuis longtemps par tous les auteurs classiques et tous les toxicologues en raison de la grande fréquence jusqu'au siècle dernier des empoisonnements aigus par les arsenicaux minéraux.

A. — *Etiologie*

Il peut s'agir d'une intoxication thérapeutique, accidentelle ou criminelle,

1° INTOXICATION THÉRAPEUTIQUE. — Elle se trouve réalisée par l'administration de *doses toxiques* ou *voisines de la toxicité*, introduites en une seule fois dans l'organisme dans un but thérapeutique. Mais des faits de ce genre sont exceptionnels et le plus souvent il s'agit de l'éventualité suivante.

2° INTOXICATION ACCIDENTELLE. — Celle-ci peut résulter d'une erreur dans l'administration thérapeutique d'un composé arsenical, *erreur de doses* ou *erreur de voie d'introduction* (usage interne au lieu d'usage externe). Il peut s'agir également d'une *erreur de médicament*, par similitude d'étiquette ou de flacon et dans ce cas les doses utilisées sont celles du médicament supposé. Enfin l'intoxication arsenicale accidentelle peut être *professionnelle*; cependant ce mode d'intoxication est exceptionnel comparé à la fréquence des intoxications chroniques professionnelles. Citons cependant le cas du chimiste munichois GEHLEN qui mourut en 1815, neuf jours après avoir respiré quelques bulles d'hydrogène arsénié.

3° INTOXICATION CRIMINELLE. — Les arsenicaux minéraux et en particulier l'acide arsénieux ont constitué le poison *classique* soit pour les crimes, soit pour les suicides. Actuellement ce facteur étiologique a presque complètement disparu, en raison des progrès de la chimie toxicologique et en raison de la facilité et de la précision avec lesquelles on décèle aujourd'hui des traces d'arsenic dans l'organisme.

B. — *Tableau clinique*

Nous insisterons particulièrement sur les symptômes digestifs et hépatiques de l'intoxication arsenicale aiguë.

Dans l'*intoxication arsenicale ordinaire*, les symptômes digestifs sont les plus constants et les plus précoces; cependant lorsque la voie d'entrée de l'arsenic n'a pas été le tube gastro-intestinal, ces symptômes digestifs se produisent un peu plus tardivement. Le début est marqué par des troubles gastriques, douleurs au niveau de l'œsophage et de l'estomac, nausées et surtout *vomissements*; ces vomissements sont d'abord alimentaires, puis pituiteux et *bilieux*, et les matières vomies sont constituées par un mélange d'aliments, de bile et de mucus; bientôt survient de la diarrhée, très intense, consistant en un liquide incolore, puis riziforme, contenant des grumeaux en suspension.

On constate fréquemment du *subictère*, parfois un *ictère* net, plus ou moins foncé; le foie est gros et douloureux.

Dans l'*intoxication par l'hydrogène arsénié*, le tableau est beaucoup plus grave, l'inhalation de quelques bulles de ce gaz amène immédiatement des vomissements, des douleurs épigastriques, de l'hyperesthésie; on note de l'*ictère de la peau et des conjonctives* déjà prononcé, après vingt-quatre heures; le foie et la rate sont gros et douloureux. La mort est parfois foudroyante, mais survient le plus souvent après deux ou trois jours. Parfois, l'intoxication par l'hydrogène arsénié revêt une *forme anurique* très grave avec hémoglobinurie intense, puis

anurie complète, apparition d'un *ictère très foncé* et mort rapide.

Ces phénomènes ictériques, de même que l'hémoglobinurie, s'expliquent d'ailleurs parfaitement par le fait que l'hydrogène arsénié est un *poison hémolysant*.

C. — Anatomie pathologique

De même que dans l'intoxication chronique, les lésions macroscopiques et microscopiques du foie au cours de l'intoxication arsenicale aiguë ont été mises en évidence grâce à l'expérimentation et aux autopsies chez l'homme.

1° EXPÉRIMENTATION. — En 1865, SAIKOWSKY (cité par BROUARDEL, 1897) constate chez le lapin la stéatose arsenicale du foie au cours de l'empoisonnement aigu par l'acide arsénieux; dans un cas il put même la mettre en évidence au bout de vingt-quatre heures.

MOREL, MOURIQUAND et POLICARD (1912, 1 et 2) constatent après injection à un animal de doses toxiques de salvarsan que le foie présente des lésions cytologiques notables. Trois rats reçoivent 0,40 de salvarsan intramusculaire, l'un d'eux est sacrifié au bout de deux heures, les deux autres succombent au bout de huit heures. A l'examen histologique du foie, « la plupart des cellules hépatiques offrent des *signes nets d'hyperactivité*; les chondriosomes sont abondants, serrés et « orientés d'une façon générale perpendiculaire aux « faces vasculaires de la cellule, par conséquent dirigés « vers le canalicule biliaire. Un certain nombre de cel-

« lules sont *manifestement altérées*. Les chondriosomes, « au lieu d'être disposés en bâtonnets flexueux, sont « granuleux. La cellule renferme des vacuoles périphériques et le protoplasme présente un aspect général « homogène. »

En somme, lésions non douteuses du foie, mais d'une intensité relativement faible dûe, d'après les auteurs, au temps très court écoulé entre l'injection et la mort.

2° AUTOPSIES. — Les lésions constatées sur la table d'autopsie ou sous le microscope sont excessivement variables suivant la durée de l'intoxication et la date plus ou moins tardive de la mort.

a) *Dans l'intoxication aiguë cholériforme*, le foie et les reins ont un aspect normal, mais on constate des lésions inflammatoires très intenses tout le long du tractus gastro-intestinal : muqueuse rouge et injectée, plaques ecchymotiques, piquetés hémorragiques, surtout au niveau de la grande courbure de l'estomac et des plaques de PEYER intestinales.

b) *Quand la mort survient après quelques jours*, les lésions hépatiques, soit macroscopiques, soit microscopiques, sont beaucoup plus intenses.

Le foie est constamment augmenté de volume, congestionné, mou ; il est gras et la surface de section est onctueuse et laisse une tache huileuse sur le papier. A la coupe on note des foyers pâles, jaunâtres, tranchant sur la coloration plus foncée du reste de l'organe.

La lésion microscopique la plus fréquente est la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques ; tantôt les cellules ainsi frappées sont disposées sans ordre apparent dans le lobule hépatique, tantôt l'îlot atteint est

centro-lobulaire. Les noyaux sont intacts ou en voie de karyokinèse. A côté on trouve des cellules atteintes de nécrose de coagulation, des cellules en dégénérescence hydropique, d'autres avec noyaux en voie de chromatolyse. A côté de ces processus dégénératifs, existent des processus de multiplication cellulaire par mitose dans les cellules hépatiques, les cellules endothéliales vasculaires et celles des canaux biliaires; en même temps on constate des zones d'infiltration leucocytaire.

c). *Quand la mort est assez tardive*, le foie présente tous les caractères de l'*atrophie jaune aiguë*. Le foie est petit, rétracté, pesant autour de 900 gr., de couleur jaune clair, de consistance molle.

Pour la description de l'aspect microscopique, nous prendrons comme type l'observation XIII de LAZERAT (1926); il s'agissait au point de vue clinique d'un ictère grave arsénobenzolique dans lequel on avait continué la thérapeutique arsenicale. A l'examen histologique, on constata les faits suivants : « La structure des lobules
« est complètement détruite. Il reste très peu de cellules
« hépatiques, souvent gonflées et possédant des noyaux
« mal colorés, à protoplasma rempli de gouttelettes se
« colorant en jaune par le rouge écarlate, en bleu et en
« partie en violet par le bleu du Nil (acides gras). Cana-
« licules biliaires en grande partie intacts, à cellules
« cylindriques très hautes, souvent légèrement prolifé-
« rées et très serrées. Augmentation du tissu conjonctif,
« alors que la plus grande partie du tissu hépatique est
« nécrosée et prend très mal le colorant. »

CHAPITRE III

Observations

OBSERVATION I

(Inédite)

(Recueillie par le Docteur P. VAUTHEY, de Vichy)

Mme Bou..., 55 ans.

Antécédents héréditaires : *Parents arthritiques rhumatisants.*

Antécédents personnels : Pas de typhoïde; pas de douleurs rhumatismales; quatre grossesses plus un accouchement prématuré survenu après une période de surmenage.

La malade *a toujours souffert de l'estomac*, présentant de *mauvaises digestions* et, vers l'âge de 36 ans, serait apparu un ulcus, accompagné d'hématémèse, qui aurait guéri après six mois de traitement médical.

Il faut noter une *constipation habituelle* antérieure, avec *alternatives de diarrhée* accompagnée de coliques douloureuses.

En novembre 1913, apparition d'une première *colique hépatique avec ictère*; puis retour de crises semblables à la fin de l'année 1914 et au début de l'année 1915, jusqu'au mois de mars (en tout, 4 à 5 crises en 1914-15); amaigrissement de 10 kilogs.

La malade fait, en 1915-1916-1917, trois cures à Vichy consécutives, avec amélioration manifeste et progressive, disparition des coliques hépatiques et des symptômes ictériques dès la première cure; cependant, à l'occasion d'un écart de régime, réapparition de quelques malaises vagues du côté du foie.

Après la troisième cure, les fonctions digestives sont redevvenues bonnes, la constipation a, à peu près complètement, disparu, l'état général est excellent, bien que la malade n'ait regagné que deux à trois kilogs.

En 1918, congestion pulmonaire grippale grave avec amaigrissement et asthénie considérables. Dès la fin de la période aiguë, la malade est envoyée en convalescence dans une station d'altitude, avec l'indication de faire deux séries de *douze injections de cacodylate de soude*, séparées par une semaine d'intervalle. Au cours de la première série, survinrent brusquement deux crises de colique hépatique, plus violentes que celles de 1913-1915, suivies d'une grosse poussée de congestion hépatique trainante, avec ictère généralisé.

En juin 1919, la malade vint faire une nouvelle cure à Vichy, cure méthodique et régulière, très bien supportée. Une amélioration progressive se manifesta; à son départ, foie non douloureux, ramené au rebord costal, alors qu'il le débordait d'un travers de doigt, rétablissement des fonctions gastro-intestinales, bon état général.

En 1920, s'établit peu à peu un état d'asthénie avec malaises généraux vagues, à la suite d'un changement de résidence et de climat et des fatigues dues à un déménagement et à une installation nouvelle; un médecin, non prévenu des accidents antérieurs, institue un nouveau traitement au *cacodylate de soude, par voie buccale*, cette fois. A la suite de ce nouvel essai, réapparition d'une colique hépatique franche, puis, de 1920 à 1922, malaises assez fréquents consistant en pesanteur dans l'hypocondre droit et en douleurs sourdes ou fugaces du côté du foie.

La malade revient à Vichy au cours de l'été 1922, avec un foie gros, débordant de deux travers de doigts, légèrement sensible à la pression; fonctions digestives irrégulières; état général déficient.

En août 1923, nouvelle cure à Vichy.

Revue en 1926, la malade n'a plus présenté de colique hépatique depuis 1920, à l'exception d'une petite crise unique, survenue à la suite d'une indigestion avec vomissements alimentaires. Les fonctions gastro-intestinales sont restées très bonnes, l'état général excellent, malgré une vie mondaine très active, des écarts de régime et du surmenage domestique.

OBSERVATION II (Inédite)

(Recueillie par le Docteur P. VAUTHEY, de Vichy)

M. Bla..., 8 ans, est un enfant délicat, mal développé, qui présente des antécédents héréditaires chargés : *grand-père paternel hépatique, grands-parents maternels arthritiques, cholécystite chez une sœur âgée de 18 ans.*

Personnellement, il a présenté de l'*eczéma des nourrissons*, consistant en éruption croûteuse, sur tout le visage et qui a duré pendant un an. Puis, à l'âge de 2 ans, sont apparues des *crises d'asthme*.

À 5 ans, le petit malade est emmené à *la Bourboule*, où il fait une *cure de boisson et d'inhalation*. Ce fut, au dire de la mère, « un désastre ». La cure fut très mouvementée, déterminant de l'énervement, de l'agitation, de l'insomnie, une inappétence presque complète. Apparition de vomissements bilieux très abondants, couleur vert épinard, on constate un foie gros et douloureux, un teint sub-ictérique très accentué, un amaigrissement rapide.

Depuis ce moment, le foie est resté gros et douloureux, le teint jaune, les crises d'asthme et un mauvais état général ont persisté jusqu'en 1925, époque à laquelle un traitement médical orienté du côté du foie (régime gastro-hépatique, médications cholagogues) provoque une amélioration nette et même la disparition de crise d'asthme caractérisée dès le début de 1926. Mais l'état général est toujours resté déficient et à son arrivée à Vichy, en juillet 1926, ce petit malade de 8 ans ne pesait que 23 kgs 500.

L'examen avant la cure montre un teint pâle, du subictère très marqué des téguments et de la face, ainsi que deux taches jaunes très nettes au niveau du voile du palais, l'appétit est faible, cependant digestions bonnes, selles moulées et jaunes, pas de douleur, ni de prurit. Le foie est perçu au niveau du rebord costal, un peu gros et un peu douloureux à la palpation. La respiration est légèrement emphysémateuse, sans râles.

On institue une cure hydro-minérale, régulière et progressive qui se déroule sans incidents, une amélioration manifeste se dessine dès le début et s'accroît peu à peu, retour de l'appétit, fonctions gastro-intestinales bonnes, état général meilleur, atténuation de la teinte subictérique généralisée, mais persistance des taches vélo-palatines, moins nettes cependant. Le foie ne déborde plus le rebord des fausses côtes, il n'est plus douloureux à la palpation.

Cette observation est particulièrement intéressante en raison de l'intensité des troubles hépatiques déclanchés par l'ingestion d'eau de la Bourboule. En effet, l'apparition d'accidents hépatiques toxiques étonne un peu, lorsque l'on envisage la faible teneur de l'eau de la Bourboule en arsenic par rapport à celle des autres agents médicamenteux. Cependant, des faits de ce genre sont connus depuis longtemps et le Docteur VÉRITÉ (1896) a signalé que « les signes « d'intoxication ne sont pas très rares après l'ingestion de l'eau arsenicale de la Bourboule, à la station thermale ou à domicile. Ils éclatent d'ordinaire du côté des voies biliaires, vomissements, « diarrhée fréquente, sensibilité de la région hépatique, augmentation du volume du foie, retour des « coliques hépatiques parfois depuis longtemps. »

OBSERVATION III (Inédite)

(Recueillie par le Docteur P. VAUTHEY, de Vichy)

Mme Jur..., 48 ans.

Cette malade a toujours présenté des *troubles digestifs* légers, avec *alternatives de diarrhée et de constipation*.

De 1910 à 1914, *crises frustes de colique hépatique*; puis, en 1914, *coliques hépatiques franches*, très violentes, aboutissant en novembre 1914 à l'expulsion d'un calcul volumineux. Depuis cette époque, les crises hépatiques se répétèrent par périodes, à des intervalles plus ou moins espacés. A noter également la persistance des troubles digestifs, plus ou moins accentués et plus ou moins prolongés, ainsi que l'existence d'amaigrissement, de pâleur, de céphalées fréquentes.

La malade fit une première cure à Vichy en 1920; il en résulta une amélioration manifeste tant de l'état général, avec légère reprise de poids, que des fonctions gastro-intestinales et hépatiques.

En janvier 1921, la malade présenta deux crises assez vives, mais très courtes.

Cures successives à Vichy en 1921, 1922, 1923, 1924.

La malade ne présenta plus de coliques hépatiques depuis 1921 jusqu'en février 1925; à cette époque, elle fit un séjour à l'hôtel dans le Midi et, ayant abandonné son régime habituel, absorba la nourriture courante de l'hôtel; à cette occasion survint une crise hépatique franche, avec foie gros et douloureux, selles décolorées, quelques troubles digestifs, alternatives de diarrhée et de constipation, quelques glaires et membranes. Par suite, l'état général est sensiblement moins bon, amaigrissement, perte des forces.

En avril 1925, la malade, restant toujours déprimée, commença un traitement par *voie buccale* avec le *méthylarsinate de soude* à faible dose. Après deux jours de ce traitement, apparurent des crampes d'estomac avec irradiations le long du rebord costal à droite et à gauche et douleurs

diffuses dans tout l'abdomen. L'arrêt du traitement fut suivi de la disparition complète de tous ces malaises. Peu après, le traitement arsenical fut repris, mais provoqua, dès le premier jour, de légères douleurs gastriques; puis, le deuxième jour, la malade fut réveillée brusquement au milieu de la nuit par des douleurs abdominales généralisées extrêmement violentes, douleurs vives dans l'hypochondre droit, nausées, refroidissement de tout le corps et malaise général intense, qui ont duré une dizaine de minutes. Le lendemain matin, sensation de constriction au niveau de la gorge, salivation abondante, nausées, régurgitations aqueuses chaudes, lourdeur et douleur hépatiques, teint subictérique. Les symptômes hépatiques durèrent trois à quatre jours.

La malade revient alors, pendant l'été 1925, faire une cure à Vichy et celle-ci est marquée par une amélioration progressive de tous les symptômes. La malade part avec un très bon état général, des fonctions intestinales bonnes; elle ne présente plus aucun malaise ni douleur épigastrique ou hépatique; le foie ne déborde plus le rebord des fausses côtes, il n'est pas douloureux à la palpation, cependant persistance d'un point vésiculaire nettement douloureux à la pression, sans que la vésicule soit perçue.

Dernière cure à Vichy en 1926; dans l'intervalle, la santé s'est maintenue bonne toute l'année : fonctions gastro-intestinales régulières; cependant, en janvier et en avril 1926, après de nouveaux séjours à l'hôtel, deux ébauches de crise hépatique, ayant d'ailleurs cessé spontanément après quinze à vingt minutes de phénomènes douloureux.

OBSERVATION IV (Inédite)

(Recueillie par le Docteur P. VAUTHEY, de Vichy)

Mme Gab..., 36 ans. Rien de particulier à signaler dans ses antécédents héréditaires et collatéraux, si ce n'est *un ictère chez un frère à 20 ans.*

Les antécédents pathologiques personnels sont très chargés : *céphalées très fréquentes* depuis l'enfance, *vertiges*, souvent *crises migraineuses* avec *nausées*, *vomissements bilieux*, *teint jaunâtre et terreux*. On relève également des *troubles dyspeptiques anciens avec symptômes atoniques* (dilatation, clapotage); deux à trois selles diarrhéiques par jour depuis longtemps, surtout après le repas; parfois crises aiguës d'entérite avec sept à dix selles par jour.

En 1921, pour combattre un amaigrissement rebelle et ancien (poids moyen 44 kgs) et une asthénie concomitante assez marquée, la malade commença un **traitement avec la liqueur de Fowler**, à doses assez fortes d'emblée (XX gouttes par repas). Au bout d'une huitaine de jours, survinrent des phénomènes d'intolérance absolue, avec douleurs abdominales atroces, crise d'entérite aiguë avec selles impérieuses, fréquentes, liquides, sanguinolentes; en même temps, nausées, quelques vomissements bilieux, douleur et lourdeur dans la région hépatique, teint jaunâtre plus accentué. La malade dut rester trois à quatre jours au lit, à la diète absolue, avec des applications chaudes sur le foie et l'abdomen. La guérison se fit lentement et progressivement, mais au prix d'un régime sévère.

Il y a trois ou quatre ans, les troubles digestifs anciens devinrent plus accentués, la malade présentant des poussées de congestion hépatique traînante et à répétition avec faciès jaune terreux plus marqué, teinte jaunâtre du voile du palais, subictère des téguments, état général déficient, inappétence, vertiges, amaigrissement de 2 kgs.

En 1925 et 1926, cures à Vichy, progressives et régulières, bien supportées, sans incidents; amélioration progressive manifeste, si bien qu'à la fin de sa deuxième cure la malade se sent tout à fait bien et n'éprouve plus aucun trouble subjectifs, les fonctions gastro-intestinales sont régulières, plus de crises diarrhéiques; le foie ne déborde plus le rebord costal, la vésicule n'est pas perçue, aucune douleur à la palpation; le teint est beaucoup plus clair et le subictère des téguments a presque totalement disparu; l'état général enfin a été considérablement amélioré, retour des forces, suppression des vertiges.

OBSERVATION V (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Professeur F. ARLOING)

Mlle L..., de Bourg, 35 ans.

Antécédents héréditaires: *Neuro-arthritisme héréditaire*.

Antécédents nerveux familiaux extrêmement chargés.

Antécédents personnels : Nervosisme très accentué ; phobies multiples ; *elle-même neuro-arthritique*, anxieuse, spasmodique (spasmes intestinaux).

Depuis plusieurs années, apparition d'un *syndrome de lithiase biliaire* : crises franches de colique hépatique classique, avec symptômes ictériques très nets (selles décolorées, urines acajou, ictère passager).

Depuis longtemps, et en dehors des troubles précédents, la malade présente une *intolérance absolue pour l'arsenic*, sous des formes très diverses (*arséniate de soude, arséniate de fer, liqueur de Fowler, cacodylate de soude*, etc.), et à la moindre dose. Chaque fois apparaissent rapidement des troubles gastro-intestinaux, de la diarrhée et, sur la muqueuse buccale, principalement labiale et jugale, des ulcérations ovalaires très douloureuses, empêchant l'alimentation, persistant une huitaine de jours et s'accompagnant d'une légère élévation thermique.

OBSERVATION VI

(CHABROL et KHOURY, 1919)

Mme A. M..., âgée de 39 ans, est la femme d'un syphilitique dont l'accident initial remonte à 1895 et qui s'est marié en 1900, après avoir suivi pendant 5 ans un traitement très régulier. Quatre enfants sont nés de ce mariage, ils jouissent tous les quatre d'une santé parfaite et ne présentent aucun stigmate d'hérédo-spécificité. Rien ne permet de dire que leur mère ait été contaminée,

Au cours de l'été de 1918, à Vichy, où elle faisait une cure pour des *accidents lithiasiques*, Mme M... est l'occasion de faire analyser son sang. On lui déclara que la réaction de Bordet-Wassermann était légèrement positive et l'on n'hésita pas à lui laisser entrevoir que les « crampes d'estomac » dont elle souffrait depuis sept ou huit ans pouvaient fort bien être mises sur le compte d'une syphilis conjugale jusque là méconnue.

Sur ces indications, la malade rentra à Paris et s'adressa immédiatement à l'un des spécialistes du 914. De juillet à septembre 1918, on lui fit 14 *piqûres intraveineuses*, dont elle ne peut préciser les doses, puis, après une interruption de deux mois, le traitement fut repris du 15 décembre 1918 au 15 février 1919, et, cette fois encore, 14 *piqûres* furent pratiquées. Un mois plus tard, le 15 mars, l'un de nous était appelé à constater que la malade présentait une jaunisse.

Connaissant son passé lithiasique et ignorant qu'elle venait de suivre un traitement arsenical, nous avons pensé tout d'abord qu'il s'agissait d'une obstruction du canal cholédoque. Cependant, le début de l'ictère n'avait point coïncidé avec une recrudescence bien manifeste des crises douloureuses, et, d'autre part, loin d'être décolorées, les matières fécales offraient une teinte franchement brunâtre. Après une phase de polycholie qui dura huit jours environ, les fécès prirent une teinte grisâtre, en même temps que la réaction de Gmelin apparaissait dans les urines; la cholémimétrie donna alors le chiffre considérable de 1 pour 1.500 et le dosage de l'urée sanguine celui de 1 gr. 50. L'ictère fut très accusé pendant près d'un mois. Vers la fin d'avril, il commença à décroître, les selles redevenant très brunes et les urines aussi claires qu'à l'état normal. Le teint n'en resta pas moins jaunet durant plusieurs semaines et, le 15 juin, 3 mois après le début des accidents, il était encore prématuré de parler de guérison. Pendant toute cette période, le foie et la vésicule n'avaient jamais été douloureux; la fièvre avait toujours fait défaut,

OBSERVATION VII

(J. MINET, 1926)

Il s'agit d'un homme de 31 ans, qui présenta, en janvier 1922, *une roséole typique* qui fut traitée par des *injections intraveineuses de novarsénobenzol*. Du 22 janvier au 12 mars, il reçut 3 gr. 90 en 8 piqûres. La troisième injection provoqua un malaise passager; les suivantes furent bien tolérées.

Après un mois de repos, *une deuxième série d'injections* fut commencée, 0,15, 0,30, 0,45, 0,60. Le 14 mai, soit 7 jours après la dernière piqûre, le malade se sentant fatigué ne se présenta point au médecin. Le 16 mai, il eut du mal de tête et s'aperçut qu'il avait la jaunisse.

Les jours suivants; ictère progressif avec urines bilieuses, selles fétides et décolorées, céphalée intense et continue. Dyspnée légère avec toux peu fréquente. Epistaxis répétés.

Le malade doit s'aliter; son état s'aggrave. Le 24 mai, il a un vomissement alimentaire, puis, dans la nuit du 24 au 25, il vomit environ 200 gr. de liquide rouge. Le 25 mai apparaissent des troubles nerveux : délire, agitation.

Le malade entre à l'hôpital Saint-Sauveur dans le service du Professeur Lemoine. L'après-midi est encore agitée, le malade se lève sans cesse, il tremble et laisse tomber à terre les objets qu'il essaye de saisir. Puis vers 20 heures, il paraît se calmer et s'assoupir. Une heure après, il est dans le coma.

Le lendemain, 26 mai, on l'examine. L'ictère est franc et très foncé. De plus, la face et les extrémités sont cyanosées. Température 38°2.

Appareil digestif. — Depuis l'entrée, pas de vomissements. Une selle argileuse fétide. Ventre souple, légèrement rétracté. Le foie est petit, percevable sur une hauteur de 7 cm. sur la ligne mamelonnaire. La main pénètre sous le rebord costal sans percevoir le bord inférieur. La rate est percevable sur une large paume de main,

Appareil respiratoire. — Dyspnée intense. Fréquence des respirations : 40. Sonorité diminuée en arrière des deux côtés, avec nombreux râles sous-crépitaunts, surtout à droite.

Appareil circulatoire. — Pouls petit, misérable; fréquence : 120. Cœur très mou. Bruits mal perçus.

Urines. — 400 gr. en 24 heures, extrêmement foncées. Riches en pigments et sels biliaires. Pas d'albumine.

Le malade meurt à midi, sans être sorti du coma, malgré saignées, toni-cardiaques, injection de sérum artificiel, etc.

Autopsie pratiquée le 27 mai par le Professeur agrégé Pélissier. — Tous les viscères sont fortement colorés en jaune.

Appareil respiratoire. — Plèvres : des deux côtés, adhérences nombreuses et peu résistantes, pas de liquide. Poumons : des deux côtés, consistance ferme, pas de nodules. A la coupe, congestion marquée et œdème de tous les lobes. Un fragment surnage à l'épreuve de l'eau.

Bouche : Présence de spume. Congestion intense de la muqueuse.

Appareil circulatoire. — Aorte : quelques petites plaques d'athérome au niveau de la crosse et de la portion descendante. Péricarde normal. Cœur mou et affaissé. Les orifices valvulaires et l'endocarde sont normaux.

Appareil urinaire. — Capsules surrénales, gauche hypertrophiée, droite normale. Rein droit, 200 gr. Rein gauche, 160 gr. Tous deux présentent une légère hypertrophie de la substance corticale. Décapsulation facile. Vessie et urètre normaux.

Appareil digestif. — L'œsophage, l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle et le gros intestin ne présentent aucune lésion. L'estomac et le duodénum renferment un liquide hématique noirâtre. Quelques adhérences péritonéales. Rate, 200 gr., augmentée de volume, diffluent, hypertrophie apparente des glomérules de Malpighi. Pancréas normal. Voies biliaires perméables et normales. Le cathétérisme est pratiqué depuis l'ampoule de Vater jusque dans les canaux intrahépatiques. Vésicule biliaire normale, renfermant 20 cmc de bile verte. Foie petit, 900 gr., de consis-

tance un peu molle. Coloration jaunâtre tirant sur le cha-mois. A la coupe, pas de graisse. L'examen histologique montre la disparition de la topographie lobulaire. On trouve çà et là des territoires de cellules hépatiques séparés les uns des autres par des travées de sclérose. Ces travées sont constituées par du tissu conjonctif relativement jeune, infiltré de leucocytes (lymphocytes et plasmocytes) qui, par place, ont tendance à se grouper en foyers au voisinage desquels on rencontre en général un vaisseau. Pas de cellules géantes dans ces zones folliculaires.

Les cellules hépatiques sont groupées en amas de huit à dix cellules sertis par la sclérose. D'autres fois, la sclérose est plus disséquante et devient monocellulaire (hépatite interstitielle). Les cellules hépatiques sont altérées, chargées, les unes de pigments biliaires, les autres de fines granulations graisseuses, bien évidentes par la coloration au soudan. Les noyaux de ces cellules sont en pycnose ou ont disparu. Peu de cellules hépatiques intactes dans les coupes examinées. La capsule de Glisson est fortement épaissie et présente, partant de sa surface interne, une série de colonnes scléreuses qui pénètrent le parenchyme dans sa profondeur. C'est dans ces régions que l'on trouve le maximum des altérations des cellules hépatiques.

Il s'agit d'une hépatite interstitielle diffuse, vraisemblablement d'origine syphilitique, avec dégénérescence granulograisseuse des cellules restantes, comme on l'observe au cours de l'atrophie jaune aiguë du foie dans les intoxications par les poisons toxiques.

OBSERVATION VIII (Inédite et Résumée)

(Due à l'obligeance de M. le Professeur F. ARLOING)

M. X..., 37 ans, instituteur.

Bacillose pulmonaire évolutive grave, fibro-caséuse, ayant abouti à des poussées terminales à évolution assez rapide.

Après une *injection rectale* de 2 cmc d'une solution de *cacodylate de soude* à 0,05 par centimètre cube, ce malade a présenté un véritable empoisonnement avec diarrhée noire, fétide, qui a obligé à suspendre le traitement immédiatement.

OBSERVATION IX

(QUEYRAT, 1914)

Un jeune homme de 25 ans m'est adressé le 16 juillet 1912, porteur d'un chancre spécifique des plus nets, datant de quinze jours. La réaction de Wassermann est positive. Son état général paraît satisfaisant et sa santé serait bonne s'il n'avait eu, en 1911, *une poussée de tuberculose pulmonaire*, dont il garde des *traces manifestes au sommet droit*, tuberculose pour laquelle il a fait un séjour de plusieurs mois dans un sanatorium, dont il est revenu considéré comme guéri, fin mai de cette année 1912. *Il a fait de la suralimentation* et son tube digestif semble en avoir quelque peu souffert, quoique maintenant son fonctionnement soit à peu près normal. Ses urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Il entre dans une maison de santé où je lui fais, le 17 juillet, *une injection intraveineuse de 0,45 de néosalvarsan*, dissous dans 125 cmc d'eau fraîchement distillée et stérilisée. Tout se passe très bien, à part une ascension de la température central à 39°2; mais, le lendemain matin, elle était revenue à la normale.

Le 23 juillet, *deuxième injection de néosalvarsan, cette fois de 0,50*. La température centrale monte au bout de trois heures à 39°5; le soir, elle reste à 38°2. Le lendemain (24 juillet), elle est à 38°8 le matin; le malade est prostré, sa langue saburrale; le foie est un peu douloureux à la palpation et dépasse de deux travers de doigts les fausses côtes; les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Je prescris du lait, de l'eau lactosée, une tisane diurétique (chiendent et queues de cerises), des compresses humides

sur la région du foie et une irrigation intestinale d'eau bouillie, très légèrement tiède, d'un litre.

Le soir, la température reste à 39° pour monter à 39°2 le jeudi matin (25 juillet) et atteindre 39°4 le jeudi soir. La langue est très chargée, un peu sèche; le malade est très prostré, dans un état sub-typhoïdique; le foie dépasse de quatre travers de doigts le rebord costal, il est sensible, n'est pas dur; la peau et surtout les conjonctives ont pris un teint jaunâtre, tellement que je suis persuadé que le malade fait de l'ictère. A ma grande surprise, la réaction de Gmelin ne révèle la présence d'aucun pigment biliaire, mais la recherche dans l'urine fraîchement émise de l'urobiline ou de son chromogène (leuco-hydrobilirubine des Allemands) me donne une fluorescence d'un vert émeraude d'une intensité extraordinaire.

Le 26, la T. C. = 39°4 le matin, le malade est très abattu, il dit qu'il a mal à la gorge; celle-ci est d'un rouge vif, les yeux pleurent légèrement et sont le siège de picotements; je prévois l'apparition d'une éruption arsénobenzolique, qui se montre en effet dans l'après-midi, ayant au visage les apparences d'une rougeole, tandis qu'elle est scarlatiniforme sur le tronc et les cuisses.

Purgatif (deux verres d'eau de Sedlitz) qui amène l'évacuation de matières jaunes très fétides. Même régime. Infusion de boldo. Eau de Vichy.

T. C. le soir, 39°5. Le pouls est faible à 100. Les jours suivants (27-28), la température oscille aux environs de 39°, le malade est toujours prostré, toujours avec des conjonctives jaunâtres, quoi qu'on ne trouve dans les urines que de l'urobiline, mais en quantité énorme, à en juger par l'intensité extraordinaire de la fluorescence verte; le foie est toujours gros et sensible. Les urines, bien qu'on s'efforce de faire boire abondamment le malade, ont été très réduites comme quantité (600 à 700 gr.). Elles sont restées foncées. L'éruption, qui avait diminué d'intensité à la suite du purgatif, réapparaît le lendemain soir et persiste jusqu'au 30 juillet, en décroissant graduellement.

Ce jour-là nous voyons la température descendre à 37°; il se produit une crise urinaire (deux litres d'urine en 24

heures), l'urine est plus claire, mais contient toujours de l'urobiline ou du chromogène, bien qu'en quantité moindre.

L'état général du malade s'améliore rapidement; le foie rétrocede et ne dépasse plus le rebord costal que de deux travers de doigts, puis d'un seul; la température reste aux environs de 37°; les conjonctives reprennent leur teinte normale.

La fluorescence verte de l'urobiline persiste encore jusqu'au 2 août; elle a disparu lorsque le malade sort le 3 août, complètement guéri.

En somme, adultération antérieure du foie, soit du fait de la tuberculose et de l'action des toxines du bacille de Koch (foie gras), soit du fait de la suralimentation, peut-être des deux. Après 45 et 50 centigrammes de néosalvarsan, défaillance hépatique à type urobilinurique.

OBSERVATION X

(ARNOZAN, PETGÈS et DAMADE, 1921)

Un Israélite polonais, mécanicien, 26 ans, reçoit le 12 juillet *une injection de 0,45 de novarséoobenzol*, la troisième d'une série de 0,15-0,30 à une semaine d'intervalle. Cette troisième injection de 0,45 est suivie d'une crise nitritoïde grave, suivie d'un état syncopal d'une heure de durée; le malade est ramené chez lui fatigué, mais ayant repris connaissance.

Rien, avant le traitement, n'avait attiré l'attention dans l'état général de ce malade, dont l'aspect était vigoureux; il ne présentait pas d'albumine et travaillait sans fatigue de son métier pénible.

Dans la nuit suivante, il reste fatigué, ne dort pas et, sur le conseil reçu la veille, se rend à la consultation de la Clinique Médicale de M. ARNOZAN, dans le service duquel il est admis : il présente déjà de l'ictère qui est survenu dans la nuit. Pas d'albuminurie.

Un ictère grave, sans rétention, se développe rapidement et la mort survient le sixième jour, soit 7 jours après l'in-

jection. Le quatrième jour, les urines étaient devenues albumineuses.

L'autopsie révèle l'existence de *lésions tuberculeuses fibreuses guéries des sommets* et de *cavernules enkystées du sommet droit* et de *l'infiltration avec quelques points de ramollissement du sommet gauche*. Le foie est gros, jaune clair, mou, gras.

L'examen histologique du foie met en évidence des lésions anciennes de dégénérescence granulo-grasseuse, avec traînées de cellules rondes et des bandes fibreuses à prédominance porte. En outre, lésions de congestion aiguë.

OBSERVATION XI (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur PALLASSE,
médecin des hôpitaux)

Il s'agit d'un sujet de 50 ans, journalier, dont les antécédents héréditaires ou collatéraux ne présentent rien de particulier.

Antécédents personnels : Le malade dit être sujet aux bronchites. *L'alcoolisme est certain*, bien que son intensité et ses modalités ne soient pas précisées.

Depuis 1917 environ, le malade souffrirait de coliques hépatiques, qui le forcent à interrompre son travail de temps en temps, mais qui ne l'ont jamais obligé à entrer à l'hôpital.

En septembre 1920, le malade entre à la clinique du Professeur NICOLAS, pour un accident chancriforme tertiaire du prépuce; on institue aussitôt un traitement fractionné au novarsénobenzol intramusculaire; mais, après la première injection, le malade refuse de continuer ce mode de traitement. On le met alors au *novarsénobenzol intraveineux quotidien*, il reçut en tout 21 injections de 0,15, sans aucun incident. Ce traitement fut terminé fin octobre.

Au milieu du mois de décembre 1920 — soit un mois et demi environ après la fin du traitement — apparut un

ictère progressif, à peine marqué au début, sans douleurs notables dans l'abdomen et l'hypocondre droit, sauf au moment de la toux. Puis cet ictère devint franc et évident et le malade entre dans le service de M. le Docteur PALLASSE, le 11 février 1921.

A l'entrée, malade nettement ictérique, un peu apathique, se plaignant de céphalée légère, de fourmillements dans les doigts. Température 37°8.

L'abdomen est souple ; la palpation de l'hypocondre droit est douloureuse. Le foie est gros, son bord inférieur déborde de quatre travers de doigts le rebord des fausses côtes. Il est douloureux à la palpation, il paraît dur, sa surface est lisse et régulière. La rate n'est pas perçue.

Rien à signaler aux appareils respiratoires, cardio-vasculaire et nerveux.

Les urines ne contiennent pas d'albumine; elles présentent une réaction de Gmelin positive.

Les fèces ne sont pas décolorées, elles ont une teinte verdâtre. Weber négatif.

Le 16 février, l'intensité de cet ictère augmente, on constate un gros ballonnement; pas de fièvre; T. A.=10,5-5,5.

Puis, l'ictère s'atténue progressivement, les selles qui, le 22 février, étaient légèrement décolorées, reprennent leur coloration normale et le malade sort le 1^{er} avril; l'ictère a disparu, mais le foie reste gros.

En somme, ictère novarsénobenzolique assez tardif, chez un éthylique certain, avec gros foie et cirrhose hépatique probable.

OBSERVATION XII

(G. LÉVY, 1912)

Homme de 41 ans, exempt de toute tare nerveuse ou rénale; rien au cœur ni au poumon; la rate est normale, le foie, qui paraît également normal, n'est pas douloureux à la pression et ne déborde pas le rebord des fausses côtes. Pourtant, le malade est *alcoolique* : depuis 20 ans, il prend

en moyenne *deux litres de vin et deux absinthes par jour*.

Il vient nous consulter pour un chancre syphilitique de la lèvre inférieure, datant d'environ douze jours. L'ultra-microscope permet de déceler des tréponèmes. La réaction de Wassermann est nettement positive +++ . Nous nous trouvons donc en présence d'un malade en période primaire avancée. Sur sa demande, nous instituons un traitement par les injections d'arsénobenzol. Nous lui faisons successivement, et sans incident d'aucune sorte, *une première injection de 0,45 de néosalvarsan*; la semaine suivante, *une deuxième injection de 0,60*; la troisième semaine, *une nouvelle injection de 0,60*. Comme la réaction de Wassermann était encore positive et que les injections avaient été très bien supportées, nous lui fîmes, dix jours après, *une quatrième injection de 0,90 de néosalvarsan*. Le produit était dissous dans de l'eau fraîchement distillée et stérilisée provenant de chez CARRION. Cette dernière injection fut très bien supportée, ni vomissements, ni céphalée, ni fièvre, ni diarrhée, mais 36 heures après, apparut un érythème scarlatiniforme, qui, d'abord, localisé aux membres supérieurs, atteignit successivement les membres inférieurs, le tronc et la face. La desquamation commença le cinquième jour, elle fut extrêmement abondante sur tout le corps.

La température, normale au début, varia à partir du sixième jour de 38°5 à 40°. Dès lors, l'état général devint mauvais. La langue était sèche, la dyspnée intense, le pouls petit, irrégulier, battait 100 à 130 pulsations à la minute. L'auscultation du cœur et des poumons ne montrait rien d'anormal.

Les urines, assez abondantes (1.200 gr. environ par jour) ne renfermaient ni albumine, ni sucre, ni pigments, ni acides biliaires. La recherche de l'arsenic n'a pas été faite.

Le foie, de volume normal, est légèrement douloureux à la pression.

Le malade demeura dans cet état pendant 9 jours et la mort survint 14 jours après la dernière injection. Le malade succomba dans le coma, au cours d'une violente crise de dyspnée.

L'autopsie ne put être faite.

Il semble bien s'agir d'une intoxication arsenicale chez un malade dont les cellules hépatiques étaient dégénérées du fait de son alcoolisme chronique.

OBSERVATION XIII

(MAHOUX, 1923)

I. A..., 62 ans, chiffonnier, présente un chancre induré du gland, avec adénopathie inguinale. Antécédents personnels : *buveur de vin blanc et légère cirrhose du foie.*

Pas d'albumine. R. W. le 31 août 1923, faiblement positive.

Le 1^{er} septembre : 1 gr. 50 d'Acétylarsan.

Le 5 septembre : 1 gr. 50 d'Acétylarsan. Le chancre commence à se cicatriser.

Le 10 septembre : 1 gr. 50 d'Acétylarsan. Le malade se plaint d'avoir eu, à la suite de l'injection, une diarrhée abondante et des vomissements.

Le 15 septembre : 1 gr. 50 d'Acétylarsan. Les mêmes phénomènes gastro-intestinaux se sont reproduits.

Le 20 septembre : 1 gr. 50 d'Acétylarsan. Le chancre est complètement cicatrisé, mais le malade se plaint toujours d'avoir de la diarrhée après chaque injection.

Le 25 septembre, on constate un ictère très foncé.

Le foie, à la palpation, déborde les fausses côtes, et la percussion en est douloureuse. La rate est perceptible à la percussion.

On fait la réaction de Gmêlin dans les urines, elle est nettement positive. Il prétend, en outre, que ses matières sont décolorées.

On cesse tout traitement; le 28 septembre, le malade revient, il ne présente plus que du subictère.

Le 13 octobre : au point de vue de sa syphilis, la cicatrice du chancre n'est plus indurée, mais il reste encore un petit ganglion.

Le subictère persiste toujours aux conjonctives, son foie est revenu à un volume inférieur à la normale, le bord inférieur est caché sous les fausses côtes. La rate est encore perceptible à la percussion.

Il a un état saburral très marqué de ses voies digestives. Les matières sont recolorées. La réaction de Gmêlin est toujours positive.

Le 16 octobre, on lui fait une nouvelle R. W.; elle est négative; mais il faut probablement rapprocher ce cas de négativation de ceux décrits chez les intoxiqués. On sait, en effet, que la R. W. se négative plus facilement au cours d'une intoxication survenue pendant la syphilis. On continue alors le traitement par le Bismuth; on lui fait, le 17 octobre, deux ampoules de Quinby.

OBSERVATION XIV

(DARGEIN et DORÉ, 1926)

X..., 55 ans, entre à l'hôpital Sainte-Anne, le 27 février pour hématomérose survenue le matin même à 7 heures.

Dans ses antécédents, il nie tout accident vénérien; il avoue des *habitudes éthyliques* (*absorption de trois litres de vin par jour*).

Depuis six mois, il souffre de douleurs siégeant dans la zone périombilicale, survenant le matin au réveil et trois heures après le repas de midi, comparées à des brûlures légères, calmées par l'absorption d'aliments, s'accompagnant de tendance à la constipation. Malgré ces douleurs, il ne suit aucun régime, prend des mets épicés et continue à boire du vin en excès et des apéritifs. Il a des pituites le matin et des renvois acides dans la journée.

L'examen de l'appareil digestif montre une langue sèche, une denture en très mauvais état; le ventre est souple, mais la palpation réveille une douleur à droite et au-dessus de l'ombilic avec contracture du grand droit de ce côté.

Les selles sont liquides, franchement mélaniques.

Le foie, plutôt petit, ne déborde pas les fausses côtes, n'est pas douloureux. La rate n'est pas perceptible.

Il n'y a rien à signaler du côté des appareils respiratoire et circulatoire.

La tension (Pachon-Gallavardin) est : $Mx = 16,5$ — $Mn = 9$ — $Io = 3,5$.

Les urines, peu abondantes (oligurie en rapport avec la diète à laquelle est soumis le malade) ne renferment que des traces d'albumine.

Les pupilles sont égales, en myosis; elles réagissent à l'accommodation, sont paresseuses à la lumière. Il y a abolition des réflexes rotuliens, achilléens et cutanés plantaires.

Le malade est mis à la diète absolue, glace à sucer, chlorure de calcium. L'hématémèse d'avant son entrée, de sang noirâtre coagulé, évaluée à un plein crachoir, ne s'est plus reproduite, mais les selles sont restées sanglantes jusqu'au 5 mars, pour reprendre ensuite une apparence normale.

Un examen de sang prélevé à l'entrée donne la formule suivante :

Globules rouges	3.900.000
Globules blancs	16.000

Wassermann très fortement positif.

On prescrit alors pendant quatre jours, à partir du 4 mars, le *Tréparsol* à la dose de *quatre comprimés par jour*. Cette absorption n'amène aucun trouble; les selles deviennent spontanées, un peu pâteuses, mais non sanglantes.

On cesse le médicament et le 11, c'est-à-dire quatre jours après la dernière prise, on note un léger état de confusion avec embarras de la parole, soubresauts tendineux. Le 12, à 6 heures du matin, le médecin de garde est appelé et constate un état comateux; le malade fume la pipe, les yeux sont réversés en haut et à gauche; il y a anesthésie cornéenne de ce côté; hypotonicité marquée. Babinsky positif des deux côtés. Incontinence des matières fécales.

On pratique une ponction lombaire qui donne issue à un liquide clair où on trouve : Wassermann positif; albumine 4 gr. 50; pas de réaction leucocytaire; globules rouges assez nombreux.

Application de sangsues aux mastoïdes; saignée de 200 grammes.

Le malade succombe le soir à 22 heures, sans avoir repris connaissance.

L'analyse des dernières urines (450 gr.) émises la veille du décès, indique : réaction acide (1 gr. 95 en PO^4H^3), urée 25 gr. au litre, 1 gr. 36 d'ammoniurie. En dehors de traces d'albumine, il n'y a pas de sucre, ni de pigments biliaires; l'urobiline est légèrement anormale, ainsi que l'indican. Le rapport azoturique est de 0,59, le coefficient de Maillard de 0,11. La recherche de l'arsenic organique par la réaction d'Abelin n'a pas été pratiquée.

Dans le sang prélevé par saignée, on trouve 1 gr. d'urée au litre, 0 gr. 12 d'azote résiduel; la bilirubinémie est à 1 p. 35.000.

L'autopsie nous montre un cœur graisseux, du poids de 340 gr., sans lésions valvulaires; une aorte athéromateuse.

L'estomac présente des suffusions hémorragiques marquées, surtout au niveau du cardia et de la partie la plus déclive de la grande courbure. La région pylorique est le siège d'un ulcère calleux de la dimension d'un gros pois et le bulbe duodénal est englobé par une tumeur squirrheuse en virole.

Le foie, de teinte muscade à la coupe, pèse 1.150 gr. et présente des travées de sclérose.

Au niveau du cerveau, on cherche avec soin l'existence d'un foyer qui n'est pas retrouvé. La faux du cerveau, est fortement adhérente à gauche. On constate, uniformément répandu dans la substance blanche, un piqueté hémorragique, confluent surtout au niveau des lobes frontaux, mais il n'existe pas d'altération des noyaux, pas de foyer de ramollissement ou d'hémorragie, pas d'inondation ventriculaire.

OBSERVATION XV (Inédite et résumée)

(Recueillie par le Docteur P. VAUTHEY, de Vichy)

Docteur D..., 46 ans; *paludisme* contracté à Salonique, pendant la guerre : forme *extrêmement grave et tenace*, malgré toutes les thérapeutiques essayées.

Depuis le retour du malade en France, persistance d'accès violents, hyperthermiques avec céphalées intenses, état migraineux et vomissements bilieux. Ces accès sont isolés, revenant toutes les six semaines environ, et laissent le sujet déprimé pendant quelques jours.

A l'occasion des divers traitements qui furent essayés, on constata chaque fois une *intolérance absolue pour l'arsenic*, quelles que soient la préparation et la forme chimique utilisées.

Aussitôt après l'administration d'un composé arsenical quelconque, à doses prudentes, surviennent très rapidement des symptômes très accentués d'intolérance : congestion hépatique avec vomissements bilieux, troubles gastro-intestinaux, diarrhée, qui imposent la cessation de la médication dès le deuxième ou le troisième jour.

De nouveaux essais de thérapeutique arsenicale furent faits à intervalles assez éloignés et chaque fois ils déclenchèrent des accidents identiques.

OBSERVATION XVI

(KATCHKATCHER, 1900)

Un étudiant atteint de *malaria* avait commencé à prendre, sur le conseil d'un médecin, de la *liqueur de Fowler*, en commençant par la dose de *deux gouttes*. Trois heures après la première ingestion de cette dose, il présenta tous les symptômes de l'empoisonnement aigu par l'arsenic : nausées, vomissements, diarrhée muqueuse et sanguinolente, ténésme, entéralgie violente, contractions fibrillaires

dans les muscles des mollets. Le soir survint une toux spasmodique avec parésie des extrémités. Ces troubles cessèrent le lendemain matin.

Ne soupçonnant pas la cause de ces accidents, le malade prit de nouveau à son repas *trois gouttes de liqueur de Fowler*. Une heure après, les troubles d'intoxication reprirent avec une violence telle qu'on dut recourir aux antidotes.

OBSERVATION XVII

(DRITZAKI, rapporté par MISKDJIAN, 1912)

Le Docteur B... B., médecin, est atteint de *paludisme* depuis l'âge de 15 ans. Sa maladie, qui a évolué avec des rémissions d'un an parfois, s'étant aggravée en 1911 et le traitement par la quinine et le bleu de méthylène n'ayant donné aucun résultat, il se décide d'aller à Odessa pour se faire traiter par le salvarsan. Là, le 29 décembre 1911, le Docteur G... lui fait *une injection intraveineuse de 0,60 de salvarsan*. Après l'injection, la température montre à 39° et plus, mais le malade ne vomit pas. Dans les trois ou quatre jours qui suivent, son état s'aggrave; sa faiblesse s'accroît; le foie et la rate, très peu augmentés de volume avant l'injection, s'hypertrophient considérablement. A la face interne de la joue gauche, se forment des ulcérations, qui aboutissent bientôt à la gangrène. Elles s'étendent et atteignent la lèvre supérieure, jusqu'au bord de la gencive. La température revêt le type continu et se maintient aux environs de 39°. Le malade entre alors à l'hôpital (à Odessa) le 21 janvier 1912. Il venait de refuser une deuxième injection que le Docteur G... lui avait conseillée. Il nie la syphilis.

A l'examen, on se trouve en présence d'un homme amaigri, faible et anémique, très abattu. Rien d'anormal aux poumons et au cœur, le pouls est à 90. Température 38° 8. Traces d'albumine dans les urines. A la face interne de la joue gauche, on constate la présence d'une grosse ulcé-

ration, recouverte d'une croûte noirâtre et s'étendant jusqu'à la gencive supérieure. Le foie et la rate débordent le rebord des fausses côtes de quatre travers de doigts. Leur surface est lisse, leur consistance assez ferme; ils sont légèrement sensibles à la pression. La recherche du *Plasmodium* dans le sang reste négative. Le nombre des globules rouges est de 1.600.000; celui des globules blancs 200.000. Le malade mange très peu, il a des vomissements assez fréquents. Dans les jours qui suivent, l'ulcération s'étend de plus en plus, atteint la face externe de la lèvre supérieure, où on constate une perte de substance assez large. Le 1^{er} février, la langue se tuméfie dans sa moitié droite et deux ulcérations à fond gangréneux apparaissent. Des maux d'estomac, survenant après l'ingestion d'aliments, rendent probable l'existence d'un processus ulcératif stomacal. La faiblesse générale augmente, les battements du cœur s'affaiblissent et le malade meurt le 4 février 1912.

Pas d'autopsie.

OBSERVATION XVIII

(GASTOU et PONTOIZEAU, 1923)

B... Georges, entre le 4 septembre 1920, pour chancre mixte (tréponèmes et Ducrey) et *paludisme ancien* (1911 en Tunisie). W++++ le 6 septembre 1920. Traitement commencé le 9 septembre, bi-odure Hg et *novarsénobenzol*; le 23 septembre, après la *troisième injection* (0,45 *intra-veineux*) grosse réaction fébrile, 39° 3, et crise hépatique, conjonctives subictériques, lourd anneau de pigments dans les urines (biliverdine), congestion du foie qui déborde de trois travers de doigt, selles diarrhétiques, albuminurie 0, gr. 45 par litre. Tableau de l'intoxication massive arsénicale. Traitement symptomatique, amélioration et reprise progressive du traitement mixte (mercure et hectine). Le 7 octobre, on injecte au malade 0,10 *ctgr. de novarsénobenzol intraveineux*, mal toléré et accompagné

de température élevée (39° 5) une heure après, pas de manifestations du côté du foie. Tout traitement par les arsenicaux organiques est abandonné et le malade soumis au seul mercure,

OBSERVATION XIX

(BERTRAND, 1926)

M. L..., 40 ans, habite l'Algérie depuis 25 ans, a eu du *paludisme* au début de son séjour et a fait à plusieurs reprises quelques poussées congestives du foie, d'ailleurs légères sans jamais avoir présenté d'ictère. En juin 1922, contracte la syphilis. Le diagnostic est fait à l'apparition du chancre et le traitement institué, *novarsénobenzol* à doses progressives tous les six jours, 0-15, 0-30, 0-45, puis tous les huit jours, 0-60, 0-75, 0-90. Le surlendemain de la sixième injection survient une grande fatigue avec état nauséux, vertiges, bourdonnements, douleur hépatique et ictère franc. Le malade, qui se proposait de venir à Vichy pour son plaisir, hâte son voyage et son médecin nous l'adresse aussitôt.

A l'arrivée, nous constatons un ictère franc avec rétention des pigments et des sels, urobiline abondante (Hay-Pettenkofer et Grimbert positifs), rapport azoturique diminué (0,60 au lieu de 0,84), coefficient de Maillard diminué (3,1 au lieu de 6,4), azote résiduel du sérum sanguin augmenté (0,15 au lieu de 0,10), bilirubinémie (1/26.000 au lieu de 1/36.000). Bradycardie, prurit, décoloration des selles, asthénie, bourdonnements, vertiges, état nauséux. Foie gros douloureux. En résumé, atteinte globale du parenchyme hépatique avec signes d'intoxication arsenicale.

Nous instituons la cure de Vichy, régime lacté, puis lacto-végétarien, urotropine, etc... L'ictère suit son cours normal et l'amélioration se manifeste progressivement. Le malade quitte Vichy apparemment guéri. L'histoire ultérieure du malade confirma notre diagnostic d'hépatotoxie arsenicale. En effet, à sa rentrée en Algérie, le malade,

qui était marié, insiste malgré notre avis et la répugnance du médecin traitant pour que les injections arsenicales soient reprises. On lui fit *une deuxième série*, deux mois après la première. Tout se passa très bien *jusqu'à la huitième injection*, c'est-à-dire jusqu'à un total de 5 gr. 40 d'arsénobenzol. A ce moment, l'ictère réapparut, d'ailleurs léger, tandis qu'à nouveau se manifestaient les symptômes d'empoisonnement arsenical (vertiges, bourdonnements). Tous ces symptômes cessèrent avec la suppression du traitement.

En somme, ictère d'origine arsenicale survenu à la cinquième injection de novarsénobenzol intraveineux, après absorption de 2 gr. 25 de sel, chez un ancien paludéen.

OBSERVATION XX

(LEREDDE, 1922)

M^{me} Q..., 38 ans; syphilis ignorée; Wassermann ++.

A eu dix grossesses, dont huit terminées par fausse-couche, deux enfants vivent. Elle est divorcée (mari cardiaque). Elle dit n'avoir jamais été malade (opérée en 1902 pour appendicite aiguë). Elle présente depuis quelque temps des troubles nerveux, des céphalées avec nausées, sans vomissements, des étourdissements, quelques palpitations. Les yeux sont brillants, le cou un peu développé, sans signes autres de Basedowisme. Le cœur paraît normal. Albuminurie urinaire 0.

Il est possible que cette malade soit hérédosyphilitique en raison de sa petite taille et de son poids (37 kgr 5). Cependant l'enquête familiale ne donne rien de précis, il n'existe pas de stigmates dentaires, ni osseux. Réflexes normaux, pupilles normales.

L'hémogénie a été constatée postérieurement par le Docteur P.-E. WEIL qui a noté ceci : M^{me} Q... a été réglée à 11 ans, très abondamment. Depuis, règles survenant souvent deux fois par mois et durant toujours une semaine. Depuis quelques mois, les règles ont augmenté et peuvent

durer trois semaines par mois. Au moment des fausses-couches, M^{me} Q... a eu de violentes hémorragies.

Aucune autre manifestation hémorragique.

Grand'mère morte de cancer du foie. La mère aurait été atteinte d'une affection hépatique, une sœur a des coliques hépatiques.

Une injection de 0,10 de novarsénobenzol est faite le 9 avril 1922 sans autre incident qu'une très légère céphalée.

Injection de 0,15, huit jours après, suivie d'un état nitrité sans nausées ni vomissements.

Troisième injection à 0,15 le 22 avril 1922. Douleur épigastrique violente, au bout de quelques minutes, qui devient transfixiante, s'étend au rachis, arrache des cris. Vomissements teintés de sang au bout d'une demi-heure. Pouls petit, face pâle, nez pincé, extrémités froides. Les troubles circulatoires disparaissent à la suite d'injections d'huile camphrée et d'adrénaline, mais les douleurs persistent toute la nuit.

Le lendemain matin, les gencives sont saignantes. Au niveau de piqûres faites aux avant-bras, suintement sanguinolent continu. Gros hématome sous-cutané à gauche, suintement sanguinolent au niveau de la vulve.

La malade, très prostrée, très déprimée, est transportée à l'hôpital Tenon, dans le service du Docteur WEIL.

Lors de son entrée, la malade est prostrée, faible, se plaint de grandes douleurs abdominales et présente des vomissements bilieux et sanguinolents. Pouls petit et rapide 96. L'hématome brachial survenu au niveau de la piquûre d'huile camphrée, faite après l'injection de novarséno, est gros comme une orange et saigne continuellement en nappe. Saignement des gencives. Les règles, qui avaient cessé depuis dix jours, reparaissent, pâles, sans caillots. Pas de purpura.

Le foie est gros et déborde les fausses côtes de trois travers de doigts. Rate palpable.

GR : 3.000.000. Rares hémato blasts 10.000. La coagulation se fait en dix minutes, après sédimentation des hématies. Pas de rétraction du caillot, sérum très jaune. Temps de saignement, 20 m. et 25 m.

26 avril : La malade, toujours prostrée, ne s'alimente pas et vomit. Epistaxis d'une violence inouïe, nécessitant un tamponnement. Injection de sang, 20 cc. sous la peau.

27 avril : Les hémorragies externes ont cessé, mais apparition de pétéchies et d'ecchymoses aux membres inférieurs.

28 avril : La malade ne vomit plus, mais se plaint de nausées violentes, ne s'alimente pas et souffre de grandes céphalées et de faiblesse. Aucune température.

29 avril : Même état, grandes douleurs abdominales ; vomissements verdâtre ; mort.

A l'autopsie : Poumons et cœur normaux ; rien au péritoine. Le foie est gros, 1.620 gr., jaunâtre avec des piquetés hémorragiques. Rate : 200 gr. Reins gros et blancs se décortiquant bien.

OBSERVATION XXI

(ROUBIER, FLORENCE et PROBY, 1922)

Homme de 46 ans, cultivateur, ayant toujours joui d'une bonne santé, à part quelques bronchites et ayant fait toute la campagne sans incident. Depuis trois mois, ont apparu des ganglions d'abord au cou, puis aux aines.

A son entrée à l'hôpital (27 décembre 1920), on constate des hypertrophies ganglionnaires généralisées. A la région cervicale, on perçoit des ganglions volumineux, très durs, bien isolés, mobilisés sur les plans profonds, nullement adhérents à la peau ; ils forment une grosse chaîne étendue depuis la région parotidienne jusqu'à la clavicule. Dans l'aisselle gauche, gros ganglion du volume d'une noix. Au niveau des aines, ganglions volumineux allongés parallèlement à l'arcade crurale ; à leur niveau, la peau, un peu adhérente, présente des cicatrices d'anciens bubons. Le foie est gros, son bord inférieur est perçu à trois travers de doigt au-dessous du rebord costal. La rate est hypertrophiée, son pôle inférieur est perçu, elle donne une matité de cinq à six travers de doigts. Il existe un œdème très

accusé des membres inférieurs et du membre supérieur gauche, dû à des compressions veineuses par les masses ganglionnaires.

Aux poumons, bronchite diffuse intense sans signes de lésions apicales, l'expectoration est purement muqueuse.

La figure est légèrement bouffie. Un peu de fièvre aux environs de 38°. Pas d'albumine. Pas de prurit.

Plusieurs examens hématologiques ont montré l'absence de leucémie (nombre normal de G. B.), une légère anémie (G. R. environ 3.500.000) et une formule leucocytaire sensiblement normale (à noter seulement une légère augmentation des mononucléaires).

On prélève un fragment de ganglion cervical par biopsie. Une moitié est inoculée au cobaye : résultat négatif. L'autre moitié est examinée histologiquement (Docteur COLRAT) : il s'agit d'une hyperplasie réticulo-lymphocytaire sans aucun élément surajouté; la réaction conjonctive est peu marquée; pas d'éosinophilie : il s'agit de la *lymphadénie aleucémique simple*.

A l'entrée du malade, l'état était très grave et l'on pensait à une lymphadénie peut-être tuberculeuse, compliquée de granulie. On ne fit pas de radiothérapie, mais on institua un traitement par des *injections de cacodylate de soude à hautes doses* (0,20 à 0,25). Pendant longtemps, l'état se maintint stationnaire; les œdèmes des membres et des bourses persistèrent et l'on constata à certains moments des signes de légère ascite et d'hydrothorax double; la température irrégulière dépassait souvent 38°. Mais ultérieurement, lorsque les injections de cacodylate eurent atteint le nombre de trente, on constata une amélioration nette; les œdèmes avaient régressé, la bronchite était moindre et les ganglions cervicaux et axillaires moins volumineux.

A ce moment, le malade avoua avoir eu, vers 1900, un chancre de la verge, ayant duré trois semaines et compliqué de bubons. S'agissait-il d'un chancre syphilitique ?

Nous souvenant du travail récent du Professeur WEIL sur la lymphadénie syphilitique (*Journal de Médecine de Lyon*, 1921), nous nous demandions s'il ne s'agirait pas de

cette affection chez notre malade et l'amélioration légère, mais nette, obtenue avec le traitement cacodylique intensif ne pouvait que rendre cette hypothèse soutenable. Aussi nous décidons un traitement par le *novarsénobenzol*; celui-ci est commencé le 15 février. Les deux premières injections (0,15, 0,30) furent bien supportées et l'amélioration continua; mais après la troisième (0,45), pratiquée le 2 mars, aggravation manifeste; la température monta et progressivement s'installèrent des troubles mentaux, un état continu d'obnubilation avec perte des urines; les ganglions cervicaux en même temps diminuèrent notablement de volumes, les ganglions axillaires disparurent, la rate ne fut plus perçue; par contre le foie, plus volumineux qu'avant, atteignait l'ombilic. A ce moment le pouls était rapide, la bronchite intense. Puis le 11 mars, soit neuf jours après la troisième injection, l'état de confusion mentale et d'obnubilation se transforma en un état subcomateux, accompagné de raideur du dos et des membres; le signe de Kernig était très net, les pupilles inégales réagissaient à peine; la respiration devint rapide; le foie était très volumineux; pas d'ictère, pas d'hémorragies, mais augmentation du temps de saignement à la piqûre de l'oreille. La ponction lombaire permit de retirer un liquide clair, s'écoulant en jet.

En présence de ces accidents apparus rapidement après trois injections de novarsénobenzol, on pouvait penser :

a) Soit à des *phénomènes toxiques* en rapport avec la régression rapide des ganglions et de la rate et la disparition des œdèmes; accidents qui seraient à comparer aux troubles nerveux que BOUVERET avait notés au moment de la brusque résorption des œdèmes ;

b) Soit à une *poussée de granulie généralisée* qui, comme on le sait, est la terminaison fréquente de ces lymphadénies leucémiques (ROQUE. Livre jubil. du Professeur LÉPINE). La constatation des symptômes méningés était en faveur de cette hypothèse. Cette poussée granulique aurait pu être déclanchée par le traitement arsenical ;

c) Soit enfin à des accidents toxiques dus au novarsénobenzol lui-même. En faveur de cette opinion, on pourrait invoquer l'augmentation rapide de volume du foie; mais

l'ictère, qu'il est habituel de constater dans les accidents hépatiques de l'arsénobenzol, manquait.

L'autopsie a montré que cette dernière hypothèse était la vraie. Outre les lésions ganglionnaires et syphilitiques, on ne trouva pas trace de granulie, ni pulmonaire, ni méningée. Le parenchyme hépatique était très dégénéré, gris-jaunâtre, avec suffusions hémorragiques nombreuses : c'était tout à fait l'aspect de la dégénérescence aiguë et massive du foie. L'examen histologique (Docteur COLRAT) montra :

1° Au niveau des ganglions, une réaction conjonctive bien plus marquée qu'au moment de la biopsie; l'hyperplasie porte sur les lymphocytes et les cellules endothéliales des sinus, très nombreuses; pas d'éosinophiles, mais on voit des éléments de grande taille, plurinucléés, qui paraissent être des cellules de Sternberg; 2° le foie, très congestionné, présente des lésions cellulaires intenses; 3° la rate, congestionnée, ne renferme pas de nodules tuberculeux. Par suite, on peut penser, vu l'absence absolue de lésions tuberculeuses, la sclérose progressive des ganglions et l'existence de quelques cellules de Sternberg, à une lymphogranulomatose, qu'un accident intercurrent a empêché de faire son évolution complète (Docteur COLRAT).

L'analyse chimique (méthode de Marsh-Bertrand) a montré dans le foie une accumulation d'arsenic (Docteur FLORENCE).

En somme, lymphadénie généralisée, traitée par le novarsénobenzol; diminution notable du volume des ganglions et de la rate; mort rapide par insuffisance hépatique; présence d'arsenic dans le foie.

OBSERVATION XXII (Résumée)

(BRETON et MORTREUX, 1926)

Homme de 19 ans, dans les antécédents duquel on note des stigmates évidents de syphilis congénitale et un chan-

cre syphilitique en 1918. Ce chancre fut traité par la médication arsenicale qui occasionna à cette époque une érythrodermie légère.

En janvier 1925, le malade subit *un traumatisme violent de la région hépatique* nécessitant une cholécystectomie d'urgence.

En 1926, reprise du traitement arsenical, le malade n'ayant pas signalé l'érythrodermie survenue au cours du traitement primitif.

Après *deux injections de 0,15 et de 0,30 de rhodarsan*, apparition d'une érythrodermie arsenicale mortelle.

L'autopsie a montré qu'il s'agissait d'une atrophie jaune aiguë du foie au cours d'une intoxication arsenicale.

OBSERVATION XXIII

(ESCHBACH, 1919)

M..., 42 ans, alcoolique invétérée. Traitée pour des plaques muqueuses hypertrophiques vulvaires récidivantes, la malade ne se soumettant qu'à un traitement très irrégulier. Elle reçoit tantôt des injections de cyanure de mercure, tantôt de petites doses de novarsénobenzol allant de 0,15 à 0,45. Le séro-diagnostic syphilitique reste positif. Enfin elle reçoit en octobre *deux doses de 0,30 et deux doses de 0,45 de néosalvarsan*.

Le 6 novembre, elle rejette le sang par la bouche d'une façon continue, par saignements gingival, sans hémoptysie ni hématomèse. L'hémorragie se poursuit avec apparition d'ecchymoses cutanées; le foie déborde légèrement les fausses côtes, la rate n'est pas appréciable. La température ne dépasse pas 37° 4. Le teint se plombe. Des hémorragies vaginales se produisent avec expulsion d'un fœtus de trois mois environ.

La mort survient le 11 novembre.

Le sang sur lame coagule en quarante-cinq minutes. En tube, le sang laisse sédimenter complètement les hématies (le plasma est de teinte jaune normale), subit la coagulation plasmatique et ne coagule complètement qu'en

six jours. Il ne se produit aucune rétraction du caillot ni, par suite, d'exsudation du sérum.

En somme, apparition d'un purpura hémorragique rapidement mortel post-novarsénobenzolique dans un cas de *syphilis* compliquée d'*alcoolisme* et de *grossesse*.

TROISIÈME PARTIE

Etude Physio-pathologique

Fonctions Hépatiques et Arsenic

CHAPITRE PREMIER. — FONCTION EXOCRINE : FONCTION BILIAIRE.

- | | | |
|-------------|---|--|
| A. — Urines | { | 1 ^o Pigments et sels biliaires. |
| | | 2 ^o Urobiline. |
| | | 3 ^o Hématoporphyrine. |
| B. — Sang. | { | 1 ^o Bilirubine. |
| | | 2 ^o Cholestérine. |

CHAPITRE II, — FONCTIONS ENDOCRINES.

- | | | |
|-----------------------------|---|---|
| A. — Fonction glycogénique. | { | 1 ^o Taux du glycogène du foie. |
| | | 2 ^o Hyperglycémie alimentaire. |
| | | 3 ^o Glycémie à jeun. |

B. — Fonctions Uropoïétique.

- | | | |
|-----------------------|---|---------------------|
| 1 ^o Sang. | { | a) azotémie. |
| | | b) azote résiduel. |
| 2 ^o Urines | { | a) urée urinaire. |
| | | b) amino-acidurie. |
| | | c) tests d'acidose. |
| | | { Coeff. Maillard |
| | | Acétonurie |

C. — Fonction protéopexique : hémoclasie digestive.

D. — Fonctions sanguines.

- | | | |
|--|---|-------------------------------------|
| 1 ^o F. coagulante | { | a) tests insuffisance hémocrasique. |
| | | b) retard de coagulation. |
| 2 ^o F. hématopoïétique et martiale. | { | a) rénovation globulaire. |
| | | b) syndrômes anémiques. |

E. — Recherches diverses.

F. — Conclusion.

CHAPITRE III. — ACCIDENTS ARSENICAUX ET ANAPHYLAXIE ROLE DU FOIE.

L'étude analytique de l'action de l'arsenic sur le fonctionnement hépatique et des troubles fonctionnels hépatiques dûs à l'arsenic est possible grâce à l'existence de deux facteurs :

1° La division — artificielle, mais indispensable à une étude physio-pathologique — du fonctionnement hépatique en *un certain nombre de fonctions*, plus ou moins bien individualisées. Et même, s'il est des distinctions faciles à faire, par exemple entre fonctions endocrines et fonctions exocrines, il existe un certain nombre de fonctions qui doivent rester groupées par deux ou par trois au point de vue physiologique et physio-pathologique. C'est ce qui se passe par exemple pour le syndrome acidose qui peut relever à la fois du trouble de trois fonctions hépatiques : uropoïétique, protéopexique et glycogénique.

2° L'existence d'un grand nombre de *recherches biochimiques* et de *tests physiologiques* d'insuffisance hépatique, dont l'étude indique la prédominance du trouble de telle ou telle fonction hépatique.

Grâce à cette étude analytique, on pourra se faire une idée synthétique et d'ensemble du *trouble apporté par l'arsenic au fonctionnement général de la glande hépatique*.

CHAPITRE PREMIER

Fonction Exocrine

Il n'existe qu'une seule fonction hépatique de ce genre, la *fonction biliaire* ou encore *fonction pigmentaire du foie*, car elle consiste autant dans l'élaboration et la sécrétion des pigments et des sels biliaires que dans leur excrétion.

Au point de vue des *caractères physiques de la bile*, l'arsenic semble apporter déjà quelques modifications intéressantes.

ALADOW (1911) a montré qu'après une courte période d'arrêt, consécutive à une injection de salvarsan, survient une *hypersécrétion intense*, en rapport avec l'élimination de l'arsenic.

ROGER (1914) signale également la *polycholie* au cours de l'empoisonnement par l'arsenic.

Beaucoup plus intéressantes et beaucoup plus nombreuses sont les recherches portant sur les caractères chimiques de la bile,

A. — Recherches portant sur les urines

1° La recherche des PIGMENTS et des SELS BILIAIRES est une épreuve peu sensible et incapable de déceler un trouble fonctionnel hépatique léger. En effet, elle coexiste le plus souvent avec des signes cliniques hépatiques nets et correspond à un trouble déjà profond de la fonction biliaire. C'est ainsi que dans les ictères des arsénobenzènes la présence de pigments et de sels biliaires dans les urines est de constatation courante et n'est même plus citée dans beaucoup d'observations de ce genre.

2° L'UROBILINURIE, au contraire, est un test très sensible d'une insuffisance hépatique minime.

On a beaucoup discuté sur l'origine réelle de l'urobiline et, parmi ses origines extra-hépatiques, on a invoqué tour à tour une origine hématique, rénale, tissulaire. Quoiqu'il en soit, il faut admettre une origine hépatique certaine de l'urobiline et un rapport précis entre la fonction biliaire et l'urobilinurie. Retenons également des théories extra-hépatiques le rapport constant qui existe entre bilirubinémie et urobilinurie.

QUEYRAT, dès 1914, recherche l'urobilinurie chez ses malades traités au salvarsan et décrit même une méioprégie hépatique à type urobilinurique; il conclut que cette urobilinurie est transitoire, qu'il n'y a qu'un trouble léger du foie, mais que ce trouble existe réellement. (Observation IX.)

LANGEVIN et BRULÉ (1916) insistent sur cette même urobilinurie et constatent que, dans les ictères syphilitiques au cours de l'arsénothérapie, l'urobilinurie man-

que à la période d'état de l'ictère, mais qu'elle apparaît à son déclin pour durer jusqu'à complète guérison.

CAVINA (1917-1) trouve constamment de l'urobilinurie après des doses moyennes de salvarsan (0,30), elle diminue après quelques jours pour disparaître en une semaine.

KIRSCH, A. et FREUNDLICH, J. (1921) recherchent l'urobiline et l'urobilinogène dans l'urine; l'urobilinurie se manifeste sept à neuf heures après l'injection de salvarsan, les auteurs l'attribuent en partie à la syphilis, en partie au salvarsan, et non au salvarsan seul.

POMARET et BLAMOUTIER (1922) étudient les érythrodermies arsenicales et trouvent dans tous les cas une forte urobilinurie.

En somme, la valeur de l'urobilinurie varie considérablement suivant les cas : elle est minime lorsque existent des signes cliniques hépatiques nets, mais sa constatation dans les cas ne présentant aucun signe hépatique, dans les éruptions arsenicales, dans les anémies graves arsénobenzoliques permet de déceler un trouble minime du fonctionnement hépatique.

A côté de l'urobilinurie, il a été constaté de l'*hématorporphyrinurie*, en particulier par CAVINA (1917-2); cet auteur a trouvé des quantités plus ou moins fortes, après injection intraveineuse de salvarsan à doses thérapeutiques. D'après lui, ce phénomène dépendrait d'une énorme destruction d'hémoglobine qui, grâce à un état transitoire d'insuffisance hépatique, n'est pas retenue par le foie et est éliminée sans modifications par la voie rénale.

B. — Recherches portant sur le sang

1° BILIRUBINÉMIE. — Les recherches sur la bilirubinémie se sont multipliées ces dernières années en vue du diagnostic précoce de l'ictère chez les sujets sains ou chez les sujets salvarsanisés.

Les méthodes elles-mêmes se sont multipliées et PROTOWSKY (1925) a fait récemment une étude très complète de ces techniques nouvelles.

D'après WECHSELMANN et HOBORST (1921), dans les ictères latents et dans les états pré-ictériques, il y a quelquefois augmentation de la bilirubinémie et cette bilirubinémie pré-ictérique annonce souvent l'ictère chez les sujets au foie sensible.

STRAUSS et BUERKMANN (1922) trouvent une augmentation de la bilirubinémie après une injection de 0,30 de néosalvarsan et admettent la notion d'une action ictérogène certaine des sels d'arsenic.

KLOEPPPEL (1923) constate une bilirubinémie augmentée dans 7,8 % des cas chez des syphilitiques non traités.

CHARGIN et ORGEL (1923) constatent une bilirubinémie augmentée dans 15,2 % des cas chez des syphilitiques traités par le néosalvarsan. Pour eux, l'augmentation du taux de la bilirubinémie annonce la tendance à l'ictère chez les syphilitiques traités par les novarsénobenzènes.

SCHAMBERG et BROWN (1924) étudient les variations de la bilirubinémie suivant le nombre d'injections d'arsénobenzènes et suivant les phases cliniques de l'ictère ; ils concluent que la recherche de la bilirubinémie est un test de la tolérance du foie pour l'arsenic,

GERRARD (1924) considère l'épreuve de VAN DEN BERGH, utilisée par tous les auteurs cités ci-dessus, comme le meilleur procédé pour déceler l'ictère latent, au cours d'un traitement arsenical.

SHATTUCK, BROWNE et PRESTON (1925) utilisent, au contraire, l'« *icterus-index* » pour évaluer le taux de la bilirubinémie; ce test consiste dans la comparaison colorimétrique du sérum à examiner et d'une solution étalon de bichromate de potasse à 1 pour 10.000.

D'après BERNHEIM (1925) le taux de l'ictérus-index est normalement de 2 à 5, dans l'ictère latent de 6 à 15 et dans l'ictère évident au-dessus de 15. Or dans un cas d'ictère arsenical, rapporté par SHATTUCK et ses collaborateurs, l'ictérus-index était de 30 et resta à plus de 11 quatre mois après la disparition de l'ictère.

Nous concluerons que l'augmentation du taux de la bilirubine dans le sang est deux fois plus fréquente chez les syphilitiques salvarsanisés que chez les syphilitiques non traités, ceci en dehors de tout ictère.

S'il y a ictère arsénobenzolique, la bilirubinémie atteint des chiffres très élevés, comme dans les observations VIII et IX de CHABROL et KHOURY (1919) où la cholémimétrie était de 1 pour 1500 au cours de deux ictères intenses.

2° CHOLESTÉRINÉMIE. — Le taux de la cholestérinémie a rarement été recherché comme test d'insuffisance hépatique ou hépato-biliaire. Elle serait susceptible cependant, si on la recherchait systématiquement, de donner des indications intéressantes sur le fonctionnement hépatique au cours de l'arsénothérapie,

PORAK (1919) constate une baisse importante de la cholestérinémie au cours de la syphilis, surtout pendant la période primaire; d'autre part il la voit remonter dans une syphilis grave après quatre injections de néosalvarsan et même dépasser le taux normal à la fin du traitement.

Dans la thèse de MASSON (1925) on peut lire trois observations d'ictère arsénobenzolique où le dosage de la cholestérine sanguine a été fait.

Dans l'observation I, il s'agit d'une hépato-récidive et nullement d'un ictère toxique; cholestérinémie=0,93.

Dans l'observation VII, l'étiologie est douteuse et l'ictère peut aussi bien relever d'une lithiase, de la syphilis ou du néosalvarsan; cholestérinémie=1 gr.

Dans l'observation XI, il s'agit d'une hépato-néphrite arsenicale aiguë avec purpura; cholestérinémie = 3 gr. 60.

De telles observations sont malheureusement trop rares, mais des recherches de PORAK et des observations de MASSON on peut cependant conclure que dans les troubles hépatiques syphilitiques la cholestérinémie est plutôt diminuée et que dans les troubles hépatiques arsenicaux son taux serait au contraire augmenté. S'agit-il réellement d'une action différente de l'infection syphilitique ou de l'intoxication arsenicale au niveau du foie ? On ne peut le dire, car beaucoup d'autres facteurs, surtout extra-hépatiques, sont capables d'influencer le taux de la cholestérinémie. Cependant, dans tous les cas d'ictères d'étiologie douteuse, le taux de la cholestérine sanguine pourrait trancher la question et décider de l'arrêt ou de la reprise de la thérapeutique arsénobenzolique.

CHAPITRE II

Fonctions Endocrines

Une des caractéristiques principales de la physiologie du foie est la multiplicité des fonctions hépatiques endocrines et leur interdépendance réciproque presque complète. Cependant, au point de vue physio-pathologique, on peut les dissocier et étudier pour chacune d'elles un certain nombre de tests chimiques et cliniques.

A. — Fonction Glycogénique

La fonction glycogénique peut d'abord être étudiée *au point de vue statique*, par le *dosage du glycogène du foie*.

SAIKOWSKY (1865) confirme le fait déjà vu par FRIEDRICH, à savoir la diminution considérable et même la disparition complète du glycogène dans le foie stéatosé par l'empoisonnement arsenical.

ROSEMBAUM (1878) constate que, dans l'empoisonnement par l'arsenic, le foie perd complètement son glyco-

gène tandis que les muscles en conservent une petite quantité.

CHITTENDEN et BLAKE (1890), réalisant des expériences analogues, n'ont pas obtenu de résultats concordants ni probants.

CUSHNY (1924) admet la disparition complète du glycogène hépatique dans ces conditions.

Enfin PADERI (1926) constate la disparition complète du glycogène du foie dans deux expériences d'intoxication suraiguë par administration stomacale de 15 cc. de liqueur de Fowler chez le lapin.

Plus intéressants sont les résultats obtenus par l'étude *dynamique* de la fonction glycogénique, c'est-à-dire du *mécanisme glyco-régulateur*.

Chez les animaux intoxiqués par l'arsenic, la *piqûre du plancher du quatrième ventricule* ne produit plus le diabète expérimental de Cl. BERNARD (SAIKOWSKY-CUSNY); au sujet de la *glycosurie curarique*, les opinions divergent : pour SAIKOWSKY (cité par AUSCHER, 1897) le curare ne détermine plus aucune glycosurie au cours d'une telle intoxication; pour CUSNY, il serait encore capable de la provoquer.

D'autre part, le foie dans l'intoxication arsenicale, ne peut plus fixer sous forme de glycogène le sucre injecté dans le sang (LUCHSINGER, cité par AUSCHER) ni même le sucre provenant de l'alimentation (CUSHNY).

Mais l'avènement des méthodes chimiques et des tests cliniques modernes a permis d'étudier plus systématiquement les troubles de la glyco-régulation sous l'influence de l'arsenic.

1° HYPERGLYCÉMIE ALIMENTAIRE. — L'épreuve d'hyperglycémie alimentaire n'a pas été souvent utilisée au cours d'un traitement arsenical pour dépister un trouble léger du fonctionnement hépatique.

Les auteurs étrangers, surtout anglais et américains, se sont adressés de préférence à l'*hyperglycémie alimentaire au lévulose*; ainsi SEMON (1924) publie une observation d'ictère arsénobenzolique avec deux épreuves au lévulose : en plein ictère, après ingestion de 35 gr. de lévulose, la glycémie passe de 1 gr. 15 à 2 gr en une heure; après guérison, la même épreuve donne une augmentation de 1 gr. 2 à 1 gr. 5 en une heure, épreuve à peu près normale.

Ce résultat était à prévoir au cours d'un ictère arsénobenzolique typique, mais de telles épreuves seraient utiles en clinique pour dépister des ictères latents ou des états pré-ictériques. D'ailleurs GERRARD (1924), étudiant les tests capables de déceler un ictère latent au cours du traitement arsénobenzolique, et bien qu'admettant la supériorité du test de VAN DEN BERGH, déclare que l'hyperglycémie au lévulose a une valeur certaine pour mettre en évidence un trouble léger du fonctionnement hépatique.

2° GLYCÉMIE A JEUN. — En ce qui concerne l'évaluation du taux de la glycémie à jeun, on ne trouve pas dans la littérature de recherches systématiques dans ce sens, car on voit rarement en clinique une atteinte profonde et massive du parenchyme hépatique, par l'arsenic, capable de provoquer une modification permanente du taux de la glycémie. C'est pourquoi la plupart des au-

teurs (BAILEY et MAC KAY, 1920; MASSON, 1925) trouvent une glycémie normale à jeun au cours des accidents hépatiques arsenicaux et des ictères arsénobenzoliques.

Au point de vue expérimental, il faut citer les recherches anciennes de ROSEBAUM (1878) d'après lesquelles le sucre du sang ne subirait aucune augmentation dans l'empoisonnement par l'arsenic. Plus intéressantes sont les recherches de PADERI (1926) qui, expérimentant sur trois lapins soumis à un régime normal de choux et de son, constata une hyperglycémie nette à la suite de l'administration stomacale de 15 cc. de liqueur de Fowler; cette augmentation du taux de la glycémie était maximale deux heures après et cette variation atteignait presque 30 %.

• Signalons ce fait que ces expériences ont été réalisées sur des animaux soumis à un régime normal et non maintenus à jeun.

A ce sujet, nous nous sommes livrés à quelques *recherches expérimentales* pour étudier l'action de l'arsenic, sous ses diverses formes chimiques et à doses différentes, sur le *mécanisme glyco-régulateur*.

Pour cela, nous pouvions nous adresser à deux épreuves: *hyperglycémie provoquée* ou *glycémie à jeun*. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est certainement le test le plus sensible et le plus fidèle d'un trouble léger de la glycorégulation, mais nous avons utilisé la mesure de la glycémie à jeun pour des raisons de commodité expérimentale et parce que des essais préliminaires nous avaient montré des variations nettes du taux de la glycémie à jeun après administration d'arsenic.

Le *dosage du glucose sanguin* a été fait suivant le

principe de la méthode MOHR-BERTRAND (technique de DE SAINT-RAT et RONFAUT, 1920, légèrement modifiée) et portait sur un gramme de sang exactement pesé. Le plus souvent, deux dosages étaient pratiqués sur le même échantillon de sang et le résultat définitif était fourni par la moyenne des deux dosages successifs.

Un *premier groupe d'expériences* a eu pour objet l'étude de l'action de l'*arsenic à dose toxique et unique* sur la glycémie à jeun.

a) *Dispositif expérimental.* — Ces expériences ont été faites sur des *lapins*, à jeun depuis vingt-quatre heures. Par ponction de la veine marginale de l'oreille, on prélève 2 gr. environ de sang pour microdosage du glucose sanguin; on pratique alors, soit une injection sous-cutanée de 1 gr. 50 de cacodylate de soude ou de 7 mgr. 5 d'acide arsénieux, soit une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsénobenzol.

Une heure après (injection intraveineuse) ou trois heures après (injection sous-cutanée), une seconde prise de sang est faite dans les mêmes conditions.

b) *Résultats.* — Ils sont consignés dans le *tableau I* ci-joint. On constate une *chute marquée* du taux de la glycémie à jeun, diminution moyenne de 50 % avec le cacodylate de soude, de 40 % avec le novarsénobenzol et l'acide arsénieux. Ces variations du taux de la glycémie sont *constantes, de même sens et d'intensité à peu près égale*; en effet, si l'on excepte le lapin 6 qui donne une diminution de 64 %, la moyenne générale pour les trois formes chimiques d'arsenic donne une diminution de 40 %, avec 44 % comme chiffre maximum et 36 % comme chiffre minimum.

Conditions Expérimentales	Lapin	Poids	Glycémie à jeun	Glycémie après	Dimi- nution	Moyenne
Injection Sous-Cutanée 1 gr. 50 Cacodylate de Soude (3 h. après)	6	4.150	1,25	0,45	64 %	50 %
	7	3.500	1,45	0,85	41 %	
	8	3.800	1,35	0,75	44 %	
Injection Intra-Veineuse 0 gr. 15 Novarsénobenzol (1 h. après)	9	3.900	0,95	0,55	42 %	40 %
	10	3.500	1,3	0,8	38 %	
	11	3.350	1,15	0,7	39 %	
Injection Sous-Cutanée 7 mgr. 5 Acide arsénieux (3 h. après)	12	4.000	1,05	0,6	42 %	40 %
	13	3.750	1,25	0,8	36 %	
	14	2.500	1,4	0,8	42 %	

TABLEAU 1

c) *Interprétation des résultats.* — Nous pensons qu'il s'agit d'une *action d'arrêt sur la fonction glycogénique*, d'une véritable action inhibitrice, d'une sidération de la fonction glycogénique par un véritable phénomène de choc au niveau de la cellule hépatique. L'arrêt du déversement du glycogène du foie en glucose dans le sang entraîne chez l'animal à jeun la combustion et l'utilisation du glucose du sang circulant et c'est pourquoi on constate dès les premières heures qui suivent l'injection une chute marquée du taux de la glycémie. Remarquons une fois de plus que c'est l'introduction *intraveineuse* des arsenicaux qui est toujours la plus nocive pour le foie, puisque nous avons trouvé la baisse de glycémie de 40 % *une heure après* l'injection intraveineuse de novarsénobenzol; cette chute pourrait même être plus immédiate, comme nous l'avons constaté dans un cas où la seconde prise de sang a été faite *une demi-heure après* l'injection.

Nous concluerons donc qu'il s'agit probablement, dans cette action hypoglycémiant brusque et intense des arsenicaux, d'un *véritable phénomène de choc au niveau du foie avec sidération temporaire de la fonction glycogénique*; en effet, comme tout phénomène de choc, cette action est probablement transitoire, bien que nous ne puissions en fournir la preuve expérimentale, en raison de la difficulté des prises de sang en série chez les animaux de laboratoire.

Dans un *second groupe d'expériences*, nous avons étudié l'action de l'arsenic à *doses thérapeutiques et répétées* sur la glycémie à jeun.

a) *Dispositif expérimental.* — Ces expériences ont

Conditions Expérimentales	Cobaye	Poids	Glycémie avant	Glycémie après	Variations	Moyenne
Injection Sous-Cutanée 0 gr. 15 Cacodylate de Soude par jour pendant 12 jours	1 témoin	650	0,95	0,87	— 8 %	— 8 %
	2	620	1,2	2,1	+ 75 %	
	3	670	1,15	1,45	+ 26 %	+ 49 %
	4	580	0,65	1,2	+ 45 %	
Injection Sous-Cutanée 0 gr. 001 novarsénobenzol par jour pendant 12 jours	5 témoin	750	1	0,95	— 5 %	— 5 %
	6	530	0,8	1,05	+ 31 %	
	7	680	1,15	1,2	+ 4 %	+ 14 %
	8	620	0,65	0,7	+ 7 %	
Injection Sous-Cutanée 0 mgr. 1 acide arsénieux par jour pendant 12 jours	9 témoin	560	1,1	1,1	0	0
	10	740	1,1	0,95	— 13 %	
	11	540	0,9	0,75	— 16 %	— 12 %
	12	740	1,06	0,95	— 9 %	

TABLEAU 2

été faites sur des *cobayes*, à jeun depuis vingt-quatre heures, en vue de chaque prise de sang. Une première prise de sang était faite par *ponction cardiaque* et comportait 2 gr. de sang environ. Puis, pendant douze jours consécutifs, il était fait chaque jour aux cobayes de nos différentes séries une injection sous-cutanée, soit de 0 gr. 15 de cacodylate de soude, soit de 1 mgr. de novarsénobenzol, soit de 0 mgr. 1 d'acide arsénieux. Le treizième jour, après vingt-quatre heures de jeûne absolu, une seconde ponction cardiaque était faite dans les mêmes conditions que ci-dessus.

b) *Résultats*. — Ils sont consignés dans le *tableau II* ci-joint. Un premier examen montre que les variations de la glycémie se sont produites dans des *sens différents* et avec une *intensité variable* suivant les diverses formes chimiques utilisées. C'est ainsi que l'on constate une augmentation nette avec le cacodylate de soude, une augmentation beaucoup moins marquée avec le novarsénobenzol et une légère diminution avec l'acide arsénieux. De plus, dans chaque série d'expériences, l'intensité des variations individuelles de la glycémie est excessivement différente, atteignant 75 % dans une expérience au cacodylate de soude, ne dépassant pas 4 % dans une expérience au novarsénobenzol. Ainsi les résultats obtenus dans ce second groupe d'expériences semblent assez discordants et leur interprétation délicate.

c) *Interprétation des résultats*. — Celle-ci sera facilitée par l'étude d'une *cause d'erreur* très importante et inhérent à notre dispositif expérimental : la *ponction cardiaque* porte-t-elle sur le cœur droit ou sur le cœur gauche ? En effet, la ponction cardiaque est aveugle et peut ramener indifféremment du sang artériel ou du

sang veineux. Or le taux du sucre dans le sang artériel n'est pas le même que celui du sang veineux, il existe une différence d'au moins un dixième en faveur du sang artériel et c'est sur cette donnée et sur cette cause d'erreur de 10 % que nous nous baserons pour interpréter nos résultats et juger de leur valeur.

En ce qui concerne les expériences au novarsénobenzol, deux expériences sur trois présentent une variation inférieure à 10 %; par conséquent la cause d'erreur signalée ci-dessus peut jouer et nous ne pouvons tirer de ces expériences aucune conclusion sur l'action du novarsénobenzol sur la glycémie à jeun.

En ce qui concerne les expériences à l'acide arsénieux, il en est absolument de même, car une expérience au moins présente une variation inférieure à 10 % et de plus la moyenne générale est très voisine de 10 % (12 %).

Par contre, les expériences au cacodylate de soude sont beaucoup plus intéressantes, elles nous montrent une augmentation moyenne de 49 % du taux de la glycémie à jeun, la variation individuelle la plus faible atteignant 26 %. Donc *variations importantes, de même sens et d'intensité assez voisine*.

Ces résultats expérimentaux concordent parfaitement avec ceux de PADERI, malgré des conditions expérimentales très différentes : administration entérale et animal non soumis à un jeûne préalable, d'un côté; administration parentérale et animal à jeun, de l'autre. Cependant, comme cet auteur, on peut expliquer cette hyperglycémie par la transformation en sucre du glycogène hépatique et le passage de ce sucre dans le milieu sanguin.

Contrairement à l'hypoglycémie brutale constatée dans notre première série d'expériences, cette hyperglycémie correspond sans doute à un trouble plus accentué de la fonction glycogénique et à des lésions constituées du parenchyme hépatique.

Un fait à mettre en évidence en terminant est l'action *totale*ment opposée sur la glycémie des *doses toxiques* et des *doses thérapeutiques* : c'est ainsi qu'avec le cacodylate de soude en particulier, nous avons vu une diminution de 50 % avec les doses toxiques et une augmentation de 49 % avec les doses thérapeutiques. Ce fait est à rapprocher de l'action générale de l'arsenic sur la nutrition (en particulier sur l'excrétion uréique, comme nous le verrons plus loin), action qui se fait dans des sens différents suivant l'intensité et la répartition des doses.

B. — Fonction Uropoïétique

De même que la fonction biliaire, la fonction uropoïétique peut être étudiée grâce à des recherches chimiques portant sur le sang et sur l'urine, mais ici les recherches portant sur le sang ont une importance et une sensibilité beaucoup plus grandes que les recherches urinaires.

1° RECHERCHES PORTANT SUR LE SANG

a) AZOTÉMIE. — En dehors de tous signes cliniques d'intoxication arsenicale, on a très souvent noté une augmentation du taux de l'urée sanguine, au cours d'une thérapeutique novarsénicale.

SICARD, HAGUENAU et KUDEL'SKY (1919), étudiant les éléments de contrôle de la médication novarsénobenzo-

lique, constatent chez tous leurs malades une *augmentation progressive* de l'azotémie jusqu'à 0 gr. 80, 1 gr. 1 gr. 10; le taux azotémique continue à monter encore un certain temps après la cessation de la cure, puis décroît progressivement en quelques semaines jusqu'au retour à l'état normal. Dans tous les cas, les auteurs *n'ont jamais noté de trouble apparent de la fonction rénale.*

Ils concluent qu'il s'agit là d'une azotémie hépatique, hyperazotémie progressive sans participation rénale, conditionnée par l'excitation et le trouble de la fonction uropoïétique par l'arsenic.

SICARD (1920) décrit de plus une *petite azotémie transitoire* au cours du traitement de la syphilis nerveuse par les novarsénicaux à petites doses répétées et prolongées. Il s'agit d'« une petite azotémie de 0,50 à 0,70, qui « s'abaisse assez rapidement en une à deux semaines et « redescend à la normale par la seule suppression du « médicament. »

En somme, toute thérapeutique novarsénicale semble conditionner une petite azotémie transitoire, qui peut s'élever jusqu'au voisinage de 1 gr. mais qui oscille généralement entre 0,50 et 0,70.

Cependant, si le foie est lésé d'une façon clinique évidente (ictère arsénobenzolique par exemple), on peut constater soit une azotémie très légère et constante (0,40, NICAUD, 1920), soit des taux d'urée sanguine très variables pouvant s'élever jusqu'à 1 gr. 50 comme dans notre observation VI (ictère arsénobenzolique intense sur un terrain lithiasique).

b) AZOTE RÉSIDUEL. — Rappelons que l'azote total du sérum comprend : l'azote de l'urée + l'azote de l'ammoniaque + l'azote résiduel provenant de la désagrégation

tion plus ou moins complète des substances protéïques. Chez un individu dont le foie fonctionne normalement le taux de cet azote résiduel est de 0 gr. 10 par litre. Dans les cas d'insuffisance hépatique, et en particulier après traitement arsenical, ce taux peut monter à 0,15 — 0,18 et plus. Ainsi dans notre observation XIX (ictère arsénobenzolique intense) le taux de l'azote résiduel est de 0,15.

2° RECHERCHES PORTANT SUR L'URINE

a) URÉE URINAIRE. — Les effets de l'arsenic sur l'élimination urinaire de l'urée sont totalement différents et même opposés, suivant que l'arsenic est administré à doses thérapeutiques ou à doses élevées.

A doses thérapeutiques, l'arsenic provoque une *diminution de l'excrétion uréique* (SCHMIDT, STURZWAGE, RITTER, DELPEUCH, etc.); ainsi LOLLLOT (1868), au cours de son expérimentation clinique, a constaté une diminution de l'urée sous l'influence de l'acide arsénieux. DARTHENAY (1902) montre que l'arrhénal à la dose de 0,05 diminue l'excrétion azotée des tuberculeux et que cette diminution porte sur l'azote de l'urée et non sur l'azote total.

A doses élevées, au contraire, l'arsenic provoque une *augmentation de l'excrétion uréique* (SABELIN, GAETGENS, KOSSEL et BERG). De plus, ces derniers auteurs ont constaté qu'à doses très faibles l'arsenic n'a aucune action sur l'élimination de l'urée.

Ces diverses variations de l'excrétion uréique semblent d'ailleurs relever plus de l'action générale de l'arsenic

sur la nutrition que d'une action directe au niveau du foie.

b) AMINO-ACIDURIE. — MASSON (1925) s'est adressé à l'épreuve d'amino-acidurie spontanée et provoquée comme test d'insuffisance hépatique au cours d'un traitement arsénobenzolique. Le principe en est le suivant : normalement le rein excrète une certaine quantité d'acides aminés, qui varie suivant le régime. Mais si l'on fait le rapport entre l'azote aminé et l'azote total, on trouve un chiffre qui varie de 0,5 à 3 % environ chez l'homme sain. Si, au contraire, le foie est altéré, l'amino-acidurie augmente et le rapport monte lui aussi. C'est là le principe de l'amino-acidurie spontanée.

D'autre part, on peut étudier l'amino-acidurie provoquée. Normalement, l'administration de 30 gr. de peptone à un sujet sain ne modifie pas l'excrétion des acides

N aminé

aminés, ni le rapport $\frac{\text{N aminé}}{\text{N total}}$; au contraire, si le foie n'a pas conservé son intégrité fonctionnelle, il y aura augmentation nette de l'excrétion aminée et par suite le rapport s'élèvera. (Cf. Thèse de BITH, 1912.)

MASSON conclut que l'amino-acidurie n'est troublée que de façon passagère et par de fortes doses de novarsénobenzol et que le foie récupère rapidement sa fonction.

c) TESTS D'ACIDOSE. — La fonction uropoïétique du foie peut encore être interrogée par la recherche des tests d'acidose au niveau des urines; il est vrai que le syndrome acidose peut relever également du trouble d'au-

tres fonctions hépatiques. Ces test d'acidose ont été surtout recherchés au cours des accidents cutanés des arsénobenzènes.

1° *Coefficient de MAILLARD-LANZENBERG ou coefficient d'acidose ou d'imperfection uréogénique.* Normalement, il est de 6 % chez un individu sain au régime normal et de 4 % chez un individu soumis au régime lacté strict.

POMARET et BLAMOUTIER (1922), étudiant un certain nombre de tests d'insuffisance hépatique au cours des érythrodermies post-arsenicales, trouvent ce coefficient oscillant entre 8,7 % et 18 % chez des sujets au régime lacté, et ceci dans 75 % des cas; les chiffres les plus élevés existaient d'ailleurs dans les cas les plus graves (18 %, 14 %, 13 %) dont deux mortels.

Dans les accidents hépatiques arsenicaux bien caractérisés au contraire, le coefficient de MAILLARD-LANZENBERG présente un intérêt beaucoup moindre et de plus ne semble pas subir de variations caractéristiques, c'est ainsi que dans l'observation de VÉDEL et GIRAUD (1923) d'ictère léger acholurique au cours d'une anémie pernicieuse aplastique post-novarsénobenzolique, le coefficient de Maillard était de 3,76; dans notre observation XIX (ictère arsénobenzolique typique) il était de 3,1.

2° *Acétonurie.* — DESAUX et ses collaborateurs (1921-1922) ont recherché systématiquement l'acétonurie dans les érythèmes arsénobenzoliques et l'ont constatée dans 80 % des cas. L'acétonémie coexistait d'ailleurs avec l'acétonurie dans 40 % des cas.

En somme, tous ces tests biochimiques, azotémie, azote résiduel, urée urinaire, amino-acidurie, coefficient de Maillard, acétonurie, présentent, au cours des accidents

hépatiques ou extra-hépatiques des arsénobenzènes, des variations identiques et de même sens, indiquant une atteinte plus ou moins profonde, mais constante, de la fonction uréogénique du foie par l'arsenic.

C. — *Fonction protéopexique*

WIDAL, ABRAMI et IANSCOVESCO (1920) ont mis au point une épreuve très sensible de la fonction protéopexique du foie, l'épreuve d'hémoclasie digestive. Après administration d'albuminoïdes, un sujet au foie sain présente de l'hyperleucocytose et une légère augmentation de la tension artérielle; si le foie présente la plus légère déficience fonctionnelle, survient la *crise hémoclasique* caractérisée surtout par la leucopénie et la diminution de la tension artérielle. Pratiquement l'épreuve consiste en l'administration à jeun d'un verre de lait et en la numération des globules blancs avant et après, de vingt minutes en vingt minutes.

Grâce à cette épreuve, ces auteurs ont constaté que *les altérations hépatiques sont constantes au cours du traitement par le novarsénobenzol*, qu'elles apparaissent d'une façon très précoce et après de très faibles doses (HD + 2 jours après une seule injection intraveineuse de 0,20) et qu'elles sont susceptibles de *persister plusieurs semaines après la cessation des injections* (dans un cas HD + pendant treize jours après une injection de 0,30); de plus, lorsque le traitement est plus intense et plus prolongé, l'épreuve d'hémoclasie digestive reste positive beaucoup plus longtemps, parfois plusieurs mois, expliquant ainsi l'apparition d'ictères tardifs arsénobenzoliques.

Et les auteurs concluent ainsi : « C'est surtout dans les
« formes anictériques de l'hépatisme arsenical, quand
« aucun phénomène apparent ne vient attirer l'attention
« vers le foie, que l'épreuve de l'hémoclasie digestive
« prend toute sa valeur en montrant la longue persis-
« tance des troubles hépatiques latents chez les sujets
« antérieurement traités par les arsenicaux. »

GAILLOT et GERBAY (1921) constatent eux aussi les signes d'insuffisance protéopexique après des injections d'arsénobenzènes.

POMARET et BLAMOUTIER (1922), ainsi que GOUGEROT et BLAMOUTIER (1922) ont trouvé l'insuffisance protéopexique du foie dans la majorité des érythrodermies post-arsénobenzoliques et ils ont constaté les divers éléments de cette crise vasculo-sanguine en pleine érythrodermie et au cours de la convalescence par l'administration de doses même très faibles des divers arsenicaux (hectine, cacodylate, liqueur de Fowler).

Souvent, comme dans l'observation de WIDAL et M^{me} BERTRAND-FONTAINE, l'épreuve d'hémoclasie digestive est l'unique signe positif d'insuffisance hépatique, au cours des accidents arsenicaux extra-hépatiques.

En somme, il semble que de toutes les fonctions du foie, la fonction protéopexique soit une des plus sensibles à l'action de l'arsenic arsénobenzolique; si, chez certains sujets en effet on constate en même temps qu'une hémoclasie digestive d'autres signes d'insuffisance hépatique (fonction biliaire, fonction uréogénique), il arrive très souvent que les signes d'insuffisance protéopexique existent seuls pour déceler une altération hépatique débutante ou au contraire résiduelle.

D. — *Fonctions sanguines*

Le foie joue un rôle considérable dans la physiologie et la physio-pathologie du sang; il intervient dans la coagulation du sang, dans l'hématopoïèse et dans le métabolisme du fer.

1° FONCTION COAGULANTE

Rappelons le rôle de premier plan joué par le foie dans la coagulation du sang; en effet, c'est dans le foie que se formeraient le *fibrinogène* et le *thrombogène* (NOLF) qui, avec le thrombozyme sécrété par les cellules endothéliales et les leucocytes, vont concourir à la formation de la fibrine du caillot; de plus, le foie sécréterait l'*antithrombine* (NOLF) — substance anticoagulante destinée à balancer, de façon antagoniste, la sécrétion du thrombozyme — et l'*antithrombolysine*, substance protéidique destinée à empêcher l'autolyse de la fibrine par le thrombozyme également.

a) TESTS D'INSUFFISANCE HÉMOCRASIQUE DU FOIE. — Nous avons déjà étudié au point de vue clinique ces divers tests dont la positivité constitue le *syndrome d'insuffisance hémocrasique du foie* de P.-E. WEIL, BOGAGE et ISCH-WALL (1922).

Lorsqu'on étudie soigneusement la *coagulation in vitro*, on peut observer dans ces cas :

L'irrétractibilité du caillot ou du moins une rétraction très faible et une exsudation du sérum minime ;

L'hypercholémie : le sérum exsudé est fortement teinté en jaune et ceci en l'absence de tout état ictérique ou subictérique ;

L'émiettement du caillot dont la partie inférieure se dissocie et laisse échapper les hématies qui peuvent former une couche plus ou moins épaisse au fond du tube ;

La redissolution aseptique du caillot par absence de l'antithrombolyse de NOLF normalement sécrétée par le foie ;

La diminution du nombre des hématoblastes tombant de 250.000 aux environs de 150.000, parfois beaucoup plus bas ;

Enfin, la coagulation peut être étudiée *in vivo* par l'épreuve du temps de saignement et la caractéristique clinique du syndrome d'insuffisance hémocrasique du foie est l'augmentation parfois très considérable du temps de saignement.

Or nous avons vu que la constatation constante de tous ces tests au cours des *syndromes hémorragipares des arsénobenzènes* est un argument en faveur du rôle du foie dans le déterminisme de ces accidents et de leur pathogénie hépatique.

D'autre part, il est des cas où, au cours d'une thérapeutique arsénobenzolique, *l'augmentation du temps de saignement est le seul signe avertisseur d'une défaillance hépatique* ; c'est ainsi que SÉZARY (1922) a constaté l'augmentation du temps de saignement chez trois sujets soumis à des injections intramusculaires de sulfarsénol et deux de ces malades présentèrent plus tard, l'une une érythrodermie arsenicale, l'autre un purpura hémorragique. D'ailleurs, ce phénomène suivait exactement la progression de l'atteinte hépatique par l'arsenic, car l'augmentation du temps de saignement ne s'est pas produite lors des premières injections, puis a pré-

senté une intensité croissante au fur et à mesure des injections successives.

b) RETARD DE COAGULATION. — Les grands retards de coagulation sont la caractéristique hématologique des *états hémophiliques*, que nous avons vu coexister très fréquemment avec les *syndromes purpuriques* post-arsénobenzoliques.

Or, ce retard de coagulation, qui semble bien relever d'un trouble de la fonction coagulante du foie, existe avec une intensité plus ou moins grande dans les états hémorragipares arsénobenzoliques ou bien à l'état isolé au cours d'un traitement arsenical; c'est ainsi que QUEYRAT (1914) cite le cas d'une *défaillance hépatique* au cours d'un traitement arsenical dans lequel il a constaté un grand retard de coagulation avec sédimentation globulaire et coagulation plasmatique; il y avait de plus une résistance globulaire augmentée.

Tous ces faits montrent bien que l'arsenic trouble la fonction hépatique de coagulation et que ce trouble fonctionnel plus ou moins intense est suffisant pour expliquer l'étiologie générale des accidents hémorragiques de la thérapeutique arsénobenzolique.

2° FONCTION HEMATOPOIETIQUE ET MARTIALE

L'arsenic, suivant les doses et la durée du traitement, peut exciter ou au contraire annihiler complètement l'hématopoïèse hépatique.

a) SYNDROME DE RÉNOVATION GLOBULAIRE. — Beaucoup d'auteurs ont remarqué, après la médication cacydylique ou arsénobenzolique, des phénomènes d'*hyper-*

globulie ainsi que d'autres modifications hématologiques.

WIDAL et MERKLEN (1900) constatent avec le caco-dylate un relèvement du nombre des hématies, diminué dans certains états anémiques; cette augmentation persistant après la cessation du traitement.

SICARD et BLOCH (1910), à l'aurore de la thérapeutique arsénobenzolique, notent une hyperglobulie manifeste.

WEILL et GUÉNOT (1914) trouvent une hyperglobulie oscillant entre 5.400.000 et 7.900.000 avec élévation parallèle du taux de l'hémoglobine et résistance globulaire augmentée.

DUFOUR et BARUCH (1925) ont traité une anémie perniciense par l'acide arsénieux (jusqu'à 20 mgr. par jour) et ont obtenu un relèvement du nombre des globules rouges de 860.000 à 4.000.000 par cette seule médication.

GRIOLET enfin (1926) a obtenu dans le traitement des anémies par l'acétylarsan une augmentation du nombre des hématies, l'augmentation du taux de l'hémoglobine et un relèvement de l'état général.

b) SYNDROMES ANÉMIQUES. — Les syndromes anémiques arsénobenzoliques relèveraient d'une action directe sur les globules rouges ou les organes hématopoïétiques, soit par l'élément arsenic, soit par le noyau benzolique, plutôt que d'un arrêt de l'hématopoïèse hépatique.

E. — Recherches diverses

Un autre test, en rapport avec le métabolisme des graisses dans l'organisme, a été utilisé pour déceler une

insuffisance hépatique, c'est le *taux de lipase dans le sérum sanguin*.

MACKENZIE WALLIS (1920), de même que WHIPPLE (1913), accorde une grande valeur à cette épreuve ; d'après eux, la lipase du sang présente chez les sujets normaux un taux remarquablement constant, mais un trouble fonctionnel hépatique provoque une augmentation caractéristique du taux de cette lipase, atteignant cinq à huit fois le taux normal.

Ce test a été quelquefois utilisé au cours du traitement arsénobenzolique, surtout par des auteurs anglais et allemands. SEMON (1924) a constaté une augmentation du taux de lipase du sérum dans un cas d'ictère arsenical, en même temps d'ailleurs qu'une hyperglycémie au lévulose et qu'une augmentation de la bilirubinémie.

KARTAMISCHÉW (1924), d'une étude sur l'influence du salvarsan sur le fonctionnement hépatique, conclut que l'apparition de lipase dans le sérum sanguin montre que le salvarsan exerce une action délétère sur le foie, que cette action se manifeste dès les premières heures qui suivent l'administration et que des injections successives prolongent cette anomalie.

F. — Conclusions

L'étude analytique des nombreux tests d'insuffisance hépatique nous montre par leur *positivité*, leur *constance* et leur *concordance* que l'arsenic trouble réellement le fonctionnement hépatique, mais avec une intensité et une électivité excessivement variables.

Lorsqu'il existe des *accidents hépatiques arsenicaux*

évidents et décelables cliniquement, tous les tests d'insuffisance hépatique sont positifs et même très fortement positifs et permettent de conclure à une *atteinte massive et totale de la cellule hépatique*.

Mais lorsque existent seulement des *accidents arsenicaux extra-hépatiques*, tels des accidents cutanés, un certain nombre seulement de tests d'insuffisance hépatique sont positifs et avec une intensité variable; et, comme le font remarquer DESAUX et ses collaborateurs, « il ne faut pas s'attendre à trouver une insuffisance « hépatique massive. En général, *la cellule hépatique* « *n'est atteinte que dans quelques-unes de ses fonctions,* « *parfois dans une seule.* »

Enfin, au cours d'un *traitement arsenical bien supporté* au point de vue clinique, on peut constater la présence, et avec une intensité parfois très faible, d'un seul ou de plusieurs de ces tests d'insuffisance hépatique, notion très importante à retenir au point de vue de la prophylaxie des accidents hépatiques arsenicaux.

CHAPITRE III

Accidents arsenicaux et Anaphylaxie

Rôle du foie

La ressemblance clinique entre certains accidents arsénobenzoliques et les accidents qui caractérisent les phénomènes d'anaphylaxie a frappé de bonne heure les observateurs. Ces accidents étaient, le plus souvent, qualifiés d'« *anaphylactoïdes* », mais les auteurs se sont rarement attachés à la démonstration de leur *nature réellement anaphylactique*. Dans quelques cas cependant, les constatations cliniques et biologiques ont permis d'attribuer nettement à l'anaphylaxie le déclanchement de tels accidents, particulièrement d'éruptions arsénobenzoliques.

A. — Accidents anaphylactoïdes des arsénobenzènes

RAVAUT et WEISSENBACH (1911), parmi les premiers, ont rapproché ces accidents des phénomènes de choc

anaphylactique; comme dans le choc anaphylactique, ils ont observé un début brusque, un tableau clinique impressionnant avec asthénie subite, dyspnée, vomissements, phénomènes circulatoires périphériques.

WECHSELMANN (1912), de même que IWASCHENZOW (1912), considèrent les éruptions salvarsaniques comme d'allure clinique anaphylactoïde.

Contre de telles hypothèses, on objecta, à cette époque, que l'anaphylaxie ne se produisait qu'avec les substances colloïdes ou albuminoïdes. Mais, depuis, BESREDKA, et surtout DANYSZ (1917), ont montré que les substances cristalloïdes peuvent aussi provoquer des phénomènes anaphylactiques. « Tout en étant des pro-
« duits obtenus par synthèse et d'une composition
« chimique définie, les arsénobenzènes possèdent tou-
« tes les propriétés physiologiques des albuminoïdes et
« provoquent dans les organismes exactement les
« mêmes réactions que les antigènes protéiques. Ainsi,
« les arsénobenzènes injectés dans les veines à certaines
« doses ne donnent aucune réaction apparente à la pre-
« mière injection et provoquent une crise anaphylac-
« tique à la seconde. » (DANYSZ.)

B. — Anaphylaxie vraie aux arsénobenzènes

De multiples arguments permettent de démontrer nettement l'origine et la nature anaphylactiques de certains accidents arsénobenzoliques.

1° ARGUMENTS CLINIQUES. — Un malade de CHABROL et KHOURY (1919), après avoir reçu sans inci-

dents 0,25 et 0,40 de néosalvarsan, présente des phénomènes graves de choc après injection de 1/2 cm³ d'une solution de 0,40 de néosalvarsan dans 150 cm³ d'eau. A la suite de cette injection, qui représente *la 300^e partie* de la dose de néosalvarsan injectée en dernier lieu, le malade éprouve une odeur nauséabonde, pousse un cri, perd connaissance pendant près d'une minute, revient à lui et se met à vomir, présente pendant trois heures de violentes coliques avec évacuations bilieuses ou sanguinolentes en même temps, le visage est couvert d'une sueur froide et présente une pâleur cadavérique, le pouls est filiforme et misérable; le malade meurt 25 jours après cette injection minime, ayant présenté un ictère polycholique avec asthénie profonde, amaigrissement considérable et cachexie rapide.

L'observation IV de la thèse de BOUTELIER (1919) est celle d'une malade ayant présenté une érythrodermie exfoliante généralisée à la suite d'une série de galy; *deux ans après*, on lui injecte 0,15 de novarsénobenzol : apparition d'un érythème de moyenne intensité; un mois après, on lui injecte 0,10 de novarsénobenzol : apparition d'un érythème scarlatiniforme généralisé, suivi bientôt d'une desquamation intense et abondante.

RAYNAUD, MONTPELLIER et LACROIX (1923) citent le cas d'un individu ayant présenté une érythrodermie après 30 injections quotidiennes de 914. *Pendant près de six ans*, ce malade ne reçoit plus aucun traitement arsenical, puis la reprise du traitement détermine chaque fois une nouvelle poussée érythrodermique et la sensibilisation se développe à un tel point que les réactions cutanées se déclanchent dans la suite sous l'in-

fluence de doses presque infinitésimales. A l'occasion de ce malade d'ailleurs, les auteurs ont pu faire systématiquement toutes les recherches biologiques sur le choc anaphylactique.

Nous avons cité ces trois observations car elles présentent un certain nombre des caractéristiques de l'anaphylaxie vraie : *apparition après une dose infinitésimale* (CHABROL et KHOURY, RAYNAUD), *apparition parfois très longtemps après la sensibilisation* (2 ans BOUTELIER, 6 ans RAYNAUD); dans l'observation de RAYNAUD enfin, on assiste à une « hypersensibilisation progressive, véritable sensibilisation par échelons », que WIDAL a déjà signalée au cours de manifestations anaphylactiques. D'autre part, les manifestations observées ont des allures très diverses : crises nitritoïdes, ictères, éruptions cutanées, etc. Les accidents les plus caractéristiques au point de vue clinique sont les *crises nitritoïdes* se traduisant par des troubles vaso-moteurs, des fourmillements, de l'œdème de la face, de la langue et des lèvres, un pouls rapide et irrégulier, sueurs, angoisses, diarrhée et vomissements, asthénie intense; l'évolution est rapide et la mort possible.

Mais plus intéressants sont les arguments biologiques lorsqu'il est possible de les rechercher systématiquement.

2° ARGUMENTS BIOLOGIQUES. — Ils sont au nombre de sept :

a) REPRODUCTION DU CHOC ANAPHYLACTIQUE chez le sujet lui-même. Ainsi RAYNAUD a observé chez son malade anaphylactisé les phénomènes suivants après injection sous-cutanée de 1 mgr. de 914 : chaleur, pico-

tements de la face, rougeur, phénomènes généraux, température à 39°3.

b) ANAPHYLAXIE AU SALVARSAN CHEZ LE COBAYE. SWIFT (1912) serait parvenu à réaliser l'anaphylaxie au salvarsan chez le cobaye, bien que AUER (1911) et LESNÉ et DREYFUS (1912) n'aient jamais pu la reproduire.

c) ANAPHYLAXIE PASSIVE CHEZ LE COBAYE. On injecte 2 cm³ du sérum du malade à un cobaye puis, un quart d'heure après, 1 à 3 ctgr. de salvarsan ou de néosalvarsan à ce même cobaye et à un cobaye témoin. RAYNAUD a obtenu ainsi un choc net chez le cobaye injecté au sérum du malade. HOFFMANN (1911) et BOUTELIER (1919) n'ont pas pu transmettre l'anaphylaxie passive au cobaye dans ces conditions.

d) ANAPHYLAXIE PASSIVE IN VITRO. RAYNAUD mélange *in vitro* le sérum du malade et le 914 et en injectant ce mélange au cobaye obtient les mêmes accidents que dans l'anaphylaxie *in vivo*.

e) CUTI-RÉACTIONS. RAYNAUD injecte une solution de 914 à 5 % ; au bout de 24 heures, chez son malade sensibilisé dans son système cutané, apparaissent des placards érythémateux avec bulles, très intenses; ces cuti-réactions s'atténuent progressivement en série; elles deviennent négatives après un choc anaphylactique provoqué par 1 mgr. de 914.

f) RECHERCHES DES PRÉCIPITINES. Dans cinq tubes à l'hémolyse stérilisés, renfermant chacun 1 cm³ d'une solution à 1 % de novarsénobenzol dans l'eau distillée, on ajoute un nombre croissant de gouttes du sérum du

malade (2, 5, 10, 15, 20). Par ce procédé, RAYNAUD, ainsi que BOUTELIER, ont constaté la formation d'un précipité floconneux au niveau du tube 4 et surtout du tube 5.

g) FLOCCULATION. Dans ces dernières années, les travaux d'A. LUMIÈRE (1924-1926) ont permis d'expliquer le déclenchement des accidents anaphylactiques par la formation de flocculats visibles ou invisibles et par un brusque déséquilibre vago-sympathique en résultant. C'est pourquoi il est intéressant d'étudier les modifications physiques apportées au milieu sanguin par les solutions arsénobenzoliques, qui ont précisément le caractère de solutions colloïdales.

DON R. JOSEPH (1911) a constaté le premier, croyons-nous, la formation de précipités dans le torrent circulatoire après injections intra-veineuses de solutions *acides* de salvarsan; ces précipités ne sont pas cependant fatalement mortels chez le lapin; d'autre part, il n'a jamais constaté de tels précipités après injection de solutions alcalines de salvarsan. Dans un second travail (même année) cet auteur a montré le rôle de la concentration des solutions salvarsaniques sur la formation de précipités aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

DANYSZ (1916), dans une note à l'Académie des Sciences, a essayé d'expliquer le mécanisme anaphylactique de certains accidents arsénobenzoliques par la formation dans le plasma sanguin de précipités insolubles par combinaison du sel arsenical avec les phosphates alcalins ou magnésiens et donnant lieu à des embolies dans les capillaires. En général, ces précipi-

tés se dissolvent et les accidents disparaissent rapidement (crises nitritoïdes); dans le cas contraire, ils s'aggravent et aboutissent aux crises épileptiformes et à la mort.

MÉLAMET (1921) exprime la même idée en disant que le sérum humain ou animal floccule quand il est mis en contact avec une solution de novarsénobenzol et avec d'autant plus d'intensité que la solution est plus concentrée et plus acide.

En somme, la floculation des colloïdes humoraux semble bien être un argument de premier ordre en faveur de la nature anaphylactique des accidents arsénobenzoliques, puisqu'on retrouve cette floculation à la fois à la base de l'anaphylaxie vraie (A. LUMIÈRE) et des accidents anaphylactoïdes des arsénobenzènes.

3° ARGUMENTS THERAPEUTIQUES. — Si de tels accidents sont réellement de nature anaphylactique, ils peuvent être atténués ou modifiés par la *désensibilisation*. C'est en effet ce qui se passe dans la plupart des cas.

DANYSZ (1916) a obtenu de bons résultats en faisant, quelques minutes avant l'injection principale, une injection anti-anaphylactisante de 1 à 2 ctgr. du même produit. On peut même faire une seule injection en deux temps, en injectant d'abord quelques gouttes et, au bout d'une minute, sans avoir retiré l'aiguille, le reste de la solution.

Sur le même principe est basée la *topophylaxie* de SICARD, PARAF et FORESTIER : injection d'une faible dose d'arsénobenzène dans les veines, la circulation étant arrêtée par une bande d'Esmarch, puis 5 à 10

minutes après on relâche le lien progressivement et 10 minutes plus tard on injecte le reste de la dose.

EMERY et MORIN (1920) utilisent de très petits doses, rapprochées, progressives, presque subintrantes, pour mettre le sujet en état d'antianaphylaxie.

RAYNAUD (1923) a pu également réaliser la désensibilisation dans le cas que nous avons cité plus haut.

Un autre argument thérapeutique est l'*action antichoc de l'adrénaline* (MILIAN). En effet, l'injection sous-cutanée d'adrénaline est des plus efficaces pour prévenir ou enrayer les crises nitritoïdes arsénobenzoliques.

C. — Rôle du Foie dans l'anaphylaxie aux arsénobenzènes

Des manifestations d'insuffisance hépatique se voient assez souvent à l'occasion des accidents anaphylactiques des arsénobenzènes, soit au cours de leur évolution, soit après leur disparition.

C'est ainsi que, en reprenant les trois observations typiques que nous avons étudiées plus haut, nous trouvons dans chacune d'elles des signes nets, cliniques ou de laboratoire, d'une atteinte hépatique.

Le malade de CHABROL et KHOURY présenta, le lendemain de l'injection de moins de 2 mgr. de néosalvarsan, un *ictère polycholique avec gros foie*, qui certainement n'était pas un ictère toxique; cet ictère évolua d'ailleurs rapidement vers la mort en 25 jours.

La malade de BOUTELIER présenta, au cours de chacune de ses poussées érythodermiques anaphylacti-

ques, une *urobilinurie abondante*, et ceci à plusieurs reprises.

Dans l'observation de RAYNAUD enfin, l'épreuve de l'*hémoclasie digestive*, négative antérieurement, devenait positive dans les jours qui suivent un choc anaphylactique expérimental produit par 1 mgr. de 914. Dans ce dernier cas cependant, une réserve doit être faite, car il est possible que cette hémoclasie digestive positive ne soit que la traduction du déséquilibre vago-sympathique correspondant au choc anaphylactique.

L'interprétation du mécanisme de ces accidents est plus délicate; deux hypothèses sont à envisager successivement :

1° LES ACCIDENTS HÉPATIQUES CONSTITUENT UNE DES MANIFESTATIONS DE L'ANAPHYLAXIE AUX ARSÉNOBENZÈNES.

Il s'agit surtout, dans ce cas, d'ictères, soit d'*ictères bénins tardifs*, qu'EMERY et MORIN (1920) font rentrer dans la *petite anaphylaxie arsénobenzolique*, tandis qu'ils décrivent les crises nitritoïdes graves et l'apoplexie séreuse comme symptômes de la grande anaphylaxie arsénobenzolique; soit des *ictères précoces*, mais succédant à des doses minimales d'arsenic, et par conséquent non toxiques. Un exemple frappant de cette dernière éventualité est fourni par l'observation de CHABROL et KHOURY où l'on voit un ictère précoce, intense et mortel, succéder à l'injection de 2 mgr. de néosalvarsan.

2° LES ACCIDENTS HÉPATIQUES NE SONT QUE LE TÉMOIN D'UN DYSFONCTIONNEMENT HÉPATIQUE ANTÉRIEUR QUI A PU JOUER UN RÔLE DANS LE DÉCLANCHEMENT DE L'ANAPHY-

LAXIE AUX ARSÉNOBENZÈNES. C'est ainsi que des signes d'insuffisance hépatique (urobilinurie, hémoclasie digestive) apparaissent au cours de chaque poussée érythrodermique ou après chaque choc anaphylactique expérimental.

De plus, nous avons vu que ces érythrodermies et que ces accidents cutanés d'allure anaphylactoïde survenaient le plus souvent chez les sujets à tares hépatiques plus ou moins évidentes mais constantes, en somme que ces accidents anaphylactoïdes ou anaphylactiques évoluaient sur un terrain hépatique.

En résumé, exception faite de certains accidents hépatiques (ictères apparaissant dans des conditions bien déterminées) que l'on peut considérer comme des *manifestations de l'anaphylaxie aux arsénobenzènes*, on peut conclure que cette anaphylaxie aux arsénobenzènes se traduit le plus souvent par des accidents cutanés, relevant eux-mêmes d'une insuffisance hépatique antérieure ou concomitante. Dans ces cas, *le déclanchement de cette anaphylaxie relèverait, d'une façon plus ou moins directe, d'un dysfonctionnement hépatique antérieur.*

QUATRIÈME PARTIE

Conclusions Générales -- Applications Thérapeutiques

Les diverses données physiologiques, anatomo-cliniques et physio-pathologiques que nous venons d'étudier successivement n'auraient qu'un intérêt restreint et tout à fait *théorique* si elles ne permettaient pas d'aboutir à des déduction et à des conclusions *pratiques* en vue de la thérapeutique arsenicale en général et surtout en vue de *la thérapeutique arsenicale chez les hépatiques*.

En effet, la connaissance des *données physiologiques* et principalement des modalités de l'élimination de l'arsenic et de l'intensité de sa fixation hépatique, conduit à des notions précises sur l'intensité, l'espacement et la progression des doses.

De plus, les *données anatomo-cliniques*, par l'importance étiologique considérable des atteintes hépatiques

antérieures, permettent d'énoncer des contre-indications, relatives ou absolues.

Enfin, les *données physio-pathologiques* ont mis en valeur certains tests précoces et sensibles d'insuffisance hépatique dont l'utilisation systématique permettra la *prophylaxie* des accidents arsenicaux, hépatiques ou extra-hépatiques.

Ces déductions et ces conclusions pratiques, en effet, ne visent pas tant la *thérapeutique* des accidents hépatiques arsenicaux que leur *prophylaxie*, envisagée d'une part *avant la mise en œuvre du traitement* (indications et contre-indications relatives ou absolues) et d'autre part *au cours du traitement* (contrôle biochimique de la thérapeutique arsenicale).

Une première distinction est à faire, dans cette étude, suivant que la thérapeutique arsenicale est instituée contre une affection générale ou contre une affection hépatique.

A. — THERAPEUTIQUE ARSENICALE INSTITUTEE CONTRE UNE AFFECTION GENERALE. — Il peut s'agir d'une thérapeutique spécifique ou d'une thérapeutique non spécifique, ce terme étant pris, bien entendu, dans son sens étymologique.

1° THÉRAPEUTIQUE SPÉCIFIQUE. Nous prendrons comme type le *traitement novarsénobenzolique de la syphilis*, classique et courant à l'heure actuelle.

Avant la mise en œuvre de ce traitement, deux ordres de recherches sont à pratiquer :

a) *des recherches cliniques*; l'examen du malade, l'étude de ses antécédents permettront de reconnaître

les *troubles hépatiques antérieurs* dont nous avons démontré l'importance étiologique dans le déclenchement des accidents arsenicaux. La constatation clinique de ces troubles antérieurs donnera des renseignements sur *l'ancienneté et l'intensité du trouble hépatique* : tuberculose fibreuse ou ulcéro-caséreuse, paludisme ancien et éteint ou récent et grave, syndrome arthritique net ou une seule colique hépatique dans les antécédents. Cependant elle ne permet pas à elle seule d'autoriser un traitement arsenical ou de poser des contre-indications thérapeutiques; mais elle attire l'attention du côté du foie et indique qu'aucun traitement arsenical ne devra être entrepris sans des recherches plus précises et plus sensibles sur la valeur fonctionnelle de la glande hépatique.

b) *des recherches de laboratoire*; tous les tests d'insuffisance hépatique que nous avons étudiés plus haut peuvent être utilement recherchés avant l'institution d'un traitement arsenical. Cependant, nous considérons comme plus intéressant et plus concluant, surtout lorsque ces tests sont négatifs, de faire une *épreuve d'insuffisance hépatique minime provoquée* par une injection de 0,15 de novarsénobenzol.

Or, il ressort de notre étude physio-pathologique précédente que deux épreuves surtout constituent des témoins sensibles d'une insuffisance hépatique légère : la recherche de l'*urobilinurie* et l'*épreuve de l'hémoclasie digestive*.

Nous rechercherons donc systématiquement ces deux tests, et dans la pratique courante l'urobilinurie seule, après une injection d'épreuve de 0,15 de novarséno-

benzol, et ceci pendant trois jours consécutifs. La positivité de ces tests au cours de cette période indiquera la fragilité de la cellule hépatique vis-à-vis de l'action toxique de l'arsenic et la facilité avec laquelle le fonctionnement hépatique en général est troublé par l'arsenic.

Et maintenant, grâce aux recherches cliniques qui ont attiré l'attention sur le foie, grâce aux recherches de laboratoire qui ont précisé l'atteinte hépatique et la manière dont le foie réagit à l'arsenic, nous pouvons instituer ou non un traitement arsenical suivant les modalités et les grandes règles générales suivantes :

1° *Signes cliniques hépatiques positifs*, accompagnés le plus souvent de *tests d'insuffisance hépatique positifs* : il s'agit d'une atteinte et d'une déficience hépatiques nettes et caractérisées : AUCUN TRAITEMENT ARSENICAL.

2° *Antécédents hépatiques pathologiques sans aucun signe clinique hépatique*. Deux cas sont à envisager, suivant les résultats des épreuves de laboratoire :

a) *des tests d'insuffisance hépatique positifs*. Il s'agit d'une atteinte hépatique ancienne, cliniquement guérie, mais qui a laissé un trouble hépatique fonctionnel suffisant pour favoriser le déclenchement d'accidents toxiques arsenicaux. Donc AUCUN TRAITEMENT ARSENICAL. C'est là le cas le plus intéressant et le plus fréquent, dans lequel l'interrogatoire et les recherches physiologiques ont un égal intérêt et une importance primordiale, car rien n'attire au premier abord l'attention sur le foie.

b) *tests d'insuffisance hépatique négatifs*. Ici la ré-

cupération anatomique et fonctionnelle semble parfaite et sans la connaissance des anamnésiques on pourrait conclure à un foie rigoureusement sain; cependant, il est évident qu'un foie plus ou moins touché antérieurement est en état de moindre résistance. Donc

TRAITEMENT ARSENICAL PRUDENT.

3° *Aucun antécédent ni signes cliniques hépatiques.* Ici encore deux cas sont à envisager suivant la valeur fonctionnelle du foie :

a) *tests d'insuffisance hépatique positifs.* Dans certains cas il peut arriver qu'un ou deux de ces tests soient positifs à l'état isolé, sans que l'on puisse déceler par l'interrogatoire et l'examen l'origine et la nature de ce trouble; mais ceci doit suffire pour attirer l'attention du côté du foie et pour conclure : TRAITEMENT ARSENICAL PRUDENT.

b) *tests d'insuffisance hépatique négatifs.* Il s'agit d'un foie absolument sain : TRAITEMENT ARSENICAL NORMAL.

Au cours du traitement arsenical, qu'il soit normal ou conduit d'une façon prudente, la surveillance médicale et surtout un contrôle biochimique sont nécessaires.

D'une façon générale, le *traitement normal* doit toujours être conduit en respectant les conditions de doses, d'intervalle intercalaire, de repos entre les séries.

Mais le *traitement arsenical prudent*, c'est-à-dire celui institué chez les petits hépatiques ou les sujets suspects de moindre résistance hépatique, nécessite, croyons-nous, trois ordres de conditions particulières :

1° *Il faut l'appliquer suivant une posologie spéciale :*

doses faibles au début; augmentation lente et progressive des doses, en s'assurant chaque fois par les épreuves biochimiques que le foie conserve son intégrité fonctionnelle ; intervalle entre chaque dose ; séries courtes.

2° *Il faut mettre le foie dans le meilleur état de résistance aux actions toxiques*; pour cela, il faut d'abord que le foie soit riche en glycogène et qu'il y ait fonctionnement intense de la glycogénie hépatique, car nous avons vu que la fonction et le pouvoir antitoxiques dépendent presque entièrement de la fonction glycogénique.

Ce desideratum sera rempli par *l'administration de glucose* au sujet et la réalité d'une telle prévention des accidents hépatiques arsenicaux a été démontrée depuis quelques années par divers auteurs; de plus, le glucose ainsi administré favorise la diffusion du novarsénobenzol dans l'organisme et le rend beaucoup plus actif.

DUHOT (1922 — cité également par CHEINISSE 1922) a vu les ictères arsénobenzoliques devenir exceptionnels par l'administration intra-veineuse des arsénobenzènes en solution glycosée à 50 %. D'après cet auteur, « la
« solution glycosée est destinée à éviter les phénomè-
« nes physico-chimiques (floculation) qui se passent
« dans l'organisme à la suite des injections d'arséno-
« benzènes. »

MARFAN (1924), lorsqu'il ne peut utiliser la voie intra-veineuse dans le traitement de la syphilis héréditaire du jeune enfant, a recours à la voie sous-cutanée et utilise le novarsénobenzol en solution glycosée gaïa-

colée, comme étant la préparation la plus efficace par cette voie.

SEDLAK (1925) déclare que l'emploi du salvarsan est rendu inoffensif, *même à hautes doses, chez des sujets sensibles* par l'administration intra-veineuse simultanée de glucose.

Done, administration de glucose, par voie buccale, plus souvent par voie intra-veineuse, généralement en solution hypertonique.

D'autre part, le foie peut être mis en état de résistance plus grande aux actions toxiques par l'utilisation de l'*opothérapie hépatique* préconisée par VILLARET, puis MARTINY. En effet, l'association de l'extrait hépatique injectable au cours d'une cure arsenicale diminue la toxicité du médicament envers le foie et renforce également l'action tréponémicide du métal-loïde.

Enfin la tolérance du foie et particulièrement du foie déficient vis-à-vis des arsenicaux et des arsénobenzènes sera considérablement augmentée par *la cure alcaline de Vichy*; celle-ci, qu'elle soit antérieure, concomitante ou postérieure, est un adjuvant précieux du traitement arsenical et l'on peut parler de *synergie médicamenteuse des eaux de Vichy et des arsenicaux* comme on l'avait fait pour les iodures à propos du renforcement et de la tolérance plus grande apportés par la cure de Vichy au traitement ioduré des ascites cirrhotiques (ODILON MARTIN).

3° *Il faut réaliser un contrôle biochimique du traitement arsenical.* Or, quelle est la manifestation clinique la plus fréquente de la défaillance hépatique par l'arse-

nic ? C'est le *syndrome ictère*; on réalisera donc un contrôle biochimique du traitement arsenical si l'on peut déceler un *état de pré-ictère* ou d'*ictère latent*. Le *taux de la bilirubinémie*, évalué par le test VAN DEN BERGH ou par l' « *icterus-index* », constitue précisément, comme nous l'avons vu, un témoin très sensible et très précoce de cet état pré-ictérique.

Le test de VAN DEN BERGH sera donc fréquemment recherché, avant chaque injection et surtout avant chaque injection d'une teneur en arsenic supérieure à la précédente; et toute augmentation marquée du taux de la bilirubinémie fera suspendre les injections arsenicales jusqu'au retour à un taux voisin de la normale. Le taux de la bilirubine sanguine, qui est normalement de 1 pour 35.000, monte dans ces conditions de pré-ictère autour de 1 pour 20.000 à 1 pour 15.000; rappelons que dans les cas d'ictère franc, décelable cliniquement, ce taux peut monter jusqu'à 1 pour 1.500 (Observation VI).

2° THÉRAPEUTIQUE NON SPÉCIFIQUE. Lorsque l'indication d'un traitement arsenical n'est pas spécifique, comme elle l'était par exemple dans la syphilis et lorsqu'il s'agit en particulier d'une *indication tonique et reconstituante générale*, on peut écarter sans hésitation l'emploi de l'arsenic chez les hépatiques et s'adresser d'emblée à d'autres agents thérapeutiques.

B. — THÉRAPEUTIQUE ARSENICALE VISANT UNE AFFECTION HEPATIQUE. — C'est là un cas particulier, mais très intéressant, car il importe de savoir comment se comportera vis-à-vis du foie l'arsenic

qui en la circonstance sera à la fois *agent toxique* et *agent curateur*.

1° LOCALISATION HÉPATIQUE DE LA SYPHILIS. Ce n'est là qu'une face de la thérapeutique arsenicale générale de la syphilis. Dans ce cas, presque tous les auteurs sont d'accord pour interdire absolument l'arsenic et nous concluerons, avec BONNIN (1925), qu'il faut réserver « pour le traitement intensif de ces manifestations « syphilitiques le mercure et le bismuth. »

En ce qui concerne la *syphilis héréditaire*, la fréquence des lésions hépatiques où pullulent les tréponèmes et, par suite, la fréquence des signes d'insuffisance hépatique, incitent les pédiâtres à n'utiliser les arsénobenzènes qu'à doses très faibles (LESNÉ 1924), car des doses un peu fortes aggravent nettement ces localisations hépatiques de la syphilis héréditaire (L. TIXIER, 1924). Dans ces cas, les injections de sels solubles de mercure donnent souvent d'excellents résultats.

2° PARASITOSE DIVERSES A LOCALISATION HÉPATIQUE. Il s'agit soit d'affections parasitaires hépatiques, soit de localisations hépatiques de parasitoses ayant leur siège et leur origine dans un autre point de l'organisme. Les bons résultats obtenus dans de tels cas sont dus à l'*administration par la bouche d'arsenicaux pentavalents* (stovarsol, tréparsol). En effet, l'introduction par voie buccale oblige l'agent médicamenteux à passer par le foie et l'arsenic peut ainsi agir *in situ* sur les parasites; par contre, bien que traversant le foie, l'arsenic est très peu toxique pour lui sous

cette forme, en raison du très faible hépatotropisme des arsenicaux pentavalents.

Les meilleurs résultats de cette thérapeutique ont été obtenus dans les cas d'*amibiase hépatique*, lorsqu'il y a émétino-résistance ou d'emblée au contraire. Tel est le cas cité par GARIN (1924) d'une *hépatite amibienne* guérie sans incident par 2 gr. 25 d'acétylarsan avec persistance cependant des amibes dans les selles.

En somme, deux cas se présentent le plus fréquemment dans la pratique courante : *le traitement des parasitoses hépatiques par les pentavalents*, faiblement hépatotropes et très bien supportés; *le traitement de la syphilis par les arsénobenzènes*. Ici, grâce à la recherche de l'*urobilinurie* et à l'épreuve de l'*hémoclasie digestive*, qui nous renseignent avant le traitement sur la valeur fonctionnelle du foie, grâce à l'*administration de glucose*, à l'*opothérapie hépatique* ou à la *cure de Vichy* qui met le foie dans les meilleures conditions de résistance à l'action toxique de l'arsenic, grâce enfin à la recherche du *taux de la bilirubinémie* qui décèle un ictère latent et permet de cesser à temps l'administration du médicament, un traitement arsenical ou arsénobenzolique pourra être mené à bien sans aucun incident, même chez de petits hépatiques ou chez des sujets suspects d'une tare hépatique incipiente ou résiduelle.

CONCLUSIONS

I. — Le foie joue un rôle de premier plan dans le métabolisme de l'arsenic introduit dans l'organisme, tant par son accumulation élective dans le parenchyme hépatique que par son élimination par la voie biliaire.

II. — L'élimination par la bile constitue une voie d'élimination importante de l'arsenic, même si ce dernier a été introduit par une voie parentérale.

III. — Malgré le pouvoir destructeur intense que présente l'arsenic vis-à-vis de la cellule hépatique, un *foie sain* supporte bien, en général, un *traitement arsenical normal*; les signes d'une défaillance hépatique apparaissent seulement au cours d'une *intoxication arsenicale, chronique ou aiguë*.

IV. — Il en est tout autrement lorsqu'il existe une *ADULTÉRATION ANTÉRIEURE DE LA GLANDE HEPATIQUE*; celle-ci peut d'ailleurs relever de facteurs étiologiques très divers, soit de *syndromes d'insuffisance hépatique d'origine arthritique*, soit d'infections ou d'intoxications chroniques — *syphilis, tuberculose, paludisme*,

alcoolisme —, soit plus rarement d'états pathologiques divers, tels que *hémogénie*, *lymphadénie*, *traumatisme*, etc. Très souvent d'ailleurs, deux ou plusieurs de ces facteurs étiologiques coexistent chez un même individu, réalisant alors *des troubles et des tares hépatiques multiples*.

V. — Un foie ainsi lésé antérieurement ne supporte pas un traitement arsenical même bien conduit et il traduit sa souffrance par tout un ensemble symptomatique et lésionnel d'intensité croissante, se révélant le plus souvent par l'ictère bénin des arsénobenzènes, mais pouvant aboutir dans certains cas à l'ictère grave et à l'atrophie jaune aiguë du foie.

Mais, à cette défaillance de la glande hépatique peut être attribué également le déclenchement de certains accidents arsenicaux extra-hépatiques, en particulier *des syndromes cutanés*, *des syndromes sanguins* ou *des syndromes nerveux*.

VI. — Des recherches, cliniques et de laboratoire orientées du côté du foie, sont nécessaires avant l'institution d'un traitement arsenical quelconque :

a) *des recherches cliniques* portant particulièrement sur les *antécédents hépatiques*, tant héréditaires que personnels.

b) *des recherches de laboratoire* permettant de se rendre compte de la *valeur fonctionnelle actuelle* du foie, par la mise en jeu des tests sensibles d'insuffisance hépatique (en particulier *urobilinurie* et *hémoclasie digestive*).

Dans le cas d'une tare ou d'un trouble hépatique net et évident, toute thérapeutique arsenicale sera écartée.

Dans le cas d'une tare ou d'un trouble hépatique léger et d'une indication thérapeutique absolue, le traitement arsenical devra être peu intense et très prudent; mais surtout il sera soumis à une surveillance médicale de tous les instants et particulièrement à un *contrôle biochimique* (*évaluation du taux de la bilirubinémie*) de l'action de l'arsenic sur le fonctionnement hépatique.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	A. PIC.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 12 Mai 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

De 1850 à 1900

- ARCANGELIS. — *Ann. di Obst. e Gynecol.*, 1891.
- AUSCHER. — *In Traité de Médecine Debove-Achard*, 1897, t. VII.
- BESREDKA. — Du rôle des leucocytes dans l'intoxication arsenicale. *Ann. Inst. Pasteur*, 1889.
- BROUARDEL. — Etude sur l'arsenicisme. *Thèse Paris*, 1897.
- BROUARDEL et POUCHET. — Académie de Médecine, 2 juil. 1889.
- CHAPUIS. — Influence des corps gras sur l'absorption de l'arsenic. *Thèse Lyon*, 1879.
- Précis de Toxicologie, 2^e édition, Paris, 1889.
- CHITTENDEN a. BLAKE. — Some experiments on the influence of arsenic and antimony on glycogenic function and fatty degener. of the liver. *Tr. Connect. Ac. Arts a. Sc. New-Haven*, 1890.
- GARNIER. — Expériences sur la recherche toxicologique de l'arsenic. *Thèse Nancy*, 1880.
- GARNIER. — Localisation de l'arsenic dans le foie, 1883.
- HEFFTER. — LXXI^{me} réunion des naturalistes et médecins allemands. Munich, 17-22 sept. 1899.
- LOLLIOT. — Etude physiologique de l'arsenic. *Thèse Paris*, 1868.
- ORFILA. — *Traité de Toxicologie*, Paris, 1852.
- PLOTTIER. — Recherches sur le passage de quelques subst. médicam. de la mère au fœtus. *Th. Genève*, 1897.

- PORAK. — De l'absorption de quelques médicaments par le placenta et leur élimination par l'urine des enfants nouveaux-nés, Paris, 1878.
- PORAK. — *Archives de Méd. Exper.*, 1894, t. VI, p. 193.
- RENAUT. — Injections rectales de cacodylate de sodium. *Bull. Ac. Méd.*, 30 mai 1899.
- ROSEMBAUM. — Ueber den Kohlenhydratbestand der Tierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsen. *Inaug. Diss. Dorpat*, 1878.
- SAÏKOWSKI. — *Central Blatt*, 1865.
- SCOLOSUBOFF. — *Archives de Physiologie*, 1875, p. 653.
- SOULIER. — *Traité de Thérapeutique*, 1891.
- TARDIEU. — *Etude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement*, 1867.
- TAYLOR. — *Traité de Médecine légale*. Traduction Coutagne, 1881.
- VÉRITÉ. — Sur un mode non décrit d'intoxication arsenicale. *Ann. Derm. et Syphil.*, 1896, p. 1321.

1900

- BADEL. — Elimination du cacodylate de soude. *Th. Pharm. Montpellier*, 1900-1901.
- GAUTIER. — *Académie de Médecine*, 5 déc. 1899, 6 fév. 1900.
- HEYMANS. — *Académie Royale de Médecine de Belgique*, 27 janv. 1900.
- KATCKHATCHER. — *Ejenedelnik* 1900, n° 41, *analysé Gaz. Hôp.*, 31 janv. 1900.
- PÉRY. — Etude toxicologique de l'acide cacodylique. *Th. Pharm. Bordeaux*, 1900-1901.
- VEYRIÈRES et FRENKEL. — Note sur l'emmagasinement de de l'arsenic dans divers organes à la suite de l'usage prolongé de l'eau de la Bourboule. *Sté Fr. Derm. et Syph.*, 7 juin 1900.
- WIDAL et MERKLEN. — Action de la médication cacodylique. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 8 mars 1900.

1901

- LOMBARD. — Sur le mécanisme du rôle d'arrêt du foie vis-à-vis des poisons. *Progrès Médical*, 13 juill. 1901.

VAIAS. — Médication par le méthylarsinate de soude. *Thèse Paris*, 1901-1902.

1902

BERTRAND (G.). — *Bull. Sté Chim.*, 1902, et *Ac. des Sc.*, juin 1902.

DARTHENAY. — L'action de l'arrhénal sur la nutrition des tuberculeux. *Thèse Lyon*, 1902-1903.

DÉLÉAGE. — Du rôle de l'insuffisance hépatique dans la genèse des accidents provoqués par certains médicaments. *VI^e Congrès Fr. de Méd.*, Toulouse, avril 1902.

MOUNEYRAT. — De la médication arsenicale. *Thèse Paris*, 1902.

1903

LEWIN. — *Traité de Toxicologie*. Traduit et annoté par Pouchet, Paris, 1903.

1904

BROUARDEL. — *Les Intoxications*, 1904.

DE VAMOSSY. — Le mécanisme d'emmagasinement des poisons par le foie. *Arch. Intern. Pharm. et Thér.* Cité *Presse Médicale*, 30 nov. 1904.

1905

DENIGÈS. — Etude expérimentale de la localisation de l'arsenic. *C. R. Soc. Biologie*, I, p. 781.

1909

DOYON et POLICARD. — Intoxication suraiguë par l'acide arsénieux. Rapport entre les lésions hépatiques et la teneur en fibrine du sang. *C. R. Soc. Biologie*, I, 20 févr., p. 307.

FISHER et HOPPE. — Das Verhalten organischer As präparate im menschlich Körper. *Münch. Med. Woch.*, n° 29, p. 1459.

1910

- JEANSELME et BONGRAND. — Note sur le rythme de l'élimination de l'arsenic après injection de 606. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 nov. 1910, p. 476.
- JEANSELME, BONGRAND et CHEVALIER. — Sur le rythme de l'élimination de l'arsenic. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 déc., p. 743.
- SICARD et BLOCH. — Réactions hématiques au cours de la cure par l'arsénobenzol. *C. R. Soc. Biologie*, 1910, II, p. 625.
- TENDRON. — Etude comparative de l'élimination de l'arsenic après injections de divers médicaments arsenicaux. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 nov. 1910, p. 475.

1911

- ALADOW. — Ueber den Einfluss des Salvarsans auf die secretorische Funktion der Verdauungsdrüsen. *Charkowsky Med. Journal*, vol. 11, n° 5, 1911.
- AUER. — A note on Salvarsan and acute anaphylaxis. *J. exp. Med.*, 1911, p. 497.
- BAR. — Résultats du 606 à la Clinique Tarnier. *Bull. Ac. Méd.*, 1911, n° 55.
- BONGRAND. — L'élimination de l'arsenic dans le traitement par les produits arsenicaux. *Bull. Sc. Pharm.* mai 1911, n° 3.
- CLOETTA. — Über Aswirkung u. Angewöhnung. 1911, *Correspondenz-blatt f. Schweiz Artze*.
- FRANKEL-HEIDEN u. NAVASSART. — Über die elimination des Salvarsans aus dem menschlichen Körper. *Berliner Klin. Woch.*, 1911, n° 30, p. 1367.
- HOFFMANN. — Spaetexantheme nach Salvarsan. *Deutsch. Med. Woch.*, 1911, p. 2057.
- JOSEPH (Don R.). — On the formation of precipitates after the intravenous injection of salvarsan. *J. Exp. Med.*, 1911, p. 83.
- The formation of precipitates in the blood in vitro by acid salvarsan solutions. *J. Exp. Med.*, 1911, p. 179.

RAVAUT et WEISSENBACH. — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzol. *Gaz. Hôp.*, 1911, p. 255.

1912

BALTHAZARD. — *In Précis de Pathologie Interne*, t. I, p. 774.

BITH. — L'amino-acidurie. *Thèse Paris*, 1912-1913.

BOGROW. — Rectal methode in der salvarsantherapie. *Berl. Klin. Woch.*, 1912, n° 3.

BORNSTEIN et BURNASCHEW. — *Deutsche. Med. Woch.*, S. 112, n° 29.

BOURGET. — Elimination des sels arsenicaux introduits dans le sang. *Soc. Vaudoise de Méd.*, nov. 1912.

DREYFUS. — Etude critique des cas de mort attribués au salvarsan. *Thèse Genève*, 1912.

GAUCHER. — *Annales des Maladies Vénériennes*, juill. 1912.

IWASCHENZOW. — Ueber anaphylactoiden Erscheinungen bei weiderholten intravenösen Salvarsan injektionen. *Münch. Med. Woch.*, 1912, p. 806.

LESNÉ et DREYFUS. — Accidents dûs au 606 et anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 17 févr. 1912.

LÉVY (G.). — Un cas de mort à la suite d'injections de néo-salvarsan. *Ann. Mal. Vénér.*, 1912, p. 786.

MISKDJIAN. — La mort par le 606. *Thèse Paris*, 1912-1913, n° 418.

MOREL, MOURIQUAND et POLICARD. — Le 606, le foie et le rein. *Lyon Médical*, 16 juin 1912.

MOREL, MOURIQUAND et POLICARD. — Action comparée du 606 et du sublimé à doses toxiques sur le foie et le rein. *Journ. Physiol. et Pathol. Générales*, juillet 1912, p. 798.

SIMONOT. — Inondation expérimentale de l'organisme du chien par l'arsenic minéral. *Th. Bordeaux*, 1912-1913.

SWIFT. — Anaphylaxis to Salvarsan. *J. Am. Med. Assoc.*, 5 oct. 1912, p. 235.

WECHSELMANN. — Ueber die anaphylactoïden Erscheinungen bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. *Deutsch. Med. Woch.*, 1912, p. 1174.

WEILL, MOREL et MOURIQUAND. — L'absorption rectale des arsénos aromatiques (606) chez l'enfant. *Lyon Médical*, 7 juill. 1912.

1913

EMERY. — L'ictère du Salvarsan. *La Clinique*, 13 juin 1913, p. 372.

FRANKEIL-HEIDEN u. NAVASSART. — Über das Schicksal des Salvarsans im dem menschlichen Körper. *Zeitschr. f. Exp. Path. u. Ther.*, XIII, p. 531.

MOREL, MOURIQUAND et POLICARD. — Action du 606 à doses thérapeutiques sur le foie, le rein et les principaux organes. *Journ. Physio. et Patho. Gén.*, févr. 1913, p. 141.

OULMANN a. HOLLHEIM. — The administration of salvarsan and neosalvarsan by enteroclysis. *J. Am. Med. Assoc.*, 13 sept. 1913, p. 867.

RIEBES. — Über die Verarbeitung des Salvarsans u. Neosalvarsans im Organismus. *Arch. f. Derm. u. Syphil.*, 1913, t. 118, p. 757.

RINDFLEISCH. — Status thymolympathicus und Salvarsan. *Berl. Klin. Woch.*, 24 mars 1913, I, p. 543.

ULMANN. — Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlich-tierischen Organismus. *Arch. f. Derm. u. Syphil.*, 1913, t. 114, p. 511.

WHIPPLE. — A test for hepatic injury : blood lipase. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, 1913, p. 357.

1914

ARCHIMBAUD. — Des ictères consécutifs au traitement de la syphilis par le salvarsan et le néosalvarsan. *Thèse Lyon*, 1914.

- MILIAN. — L'ictère dit du salvarsan. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1914, p. 365.
- MOREL et MOURIQUAND. — Nouvelles recherches sur le salvasan et le néosalvarsan. *Lyon Médical*, 8 févr. 1914, p. 306.
- QUEYRAT. — Salvarsan et néosalvarsan. De quelques réactions du foie consécutives à leur injection. Méiopraxie hépatique à type urobilinurique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31 juill. 1914, p. 299.
- ROGER. — Les intoxications et les auto-intoxications. *In Nouv. Tr. de Pathol. Gén.*, Masson, 1914.
- WEILL et GUÉNOT. — De la rénovation sanguine déterminée chez les syphilitiques par le dioxy-diaminoarsénobenzol. Sang veineux rouge. Hyperglobulie. Hyper-résistance. *Pr. Méd.*, 7 janv. 1914, p. 13.

1915

- OBREGIA et CARNIOL. — Sur l'élimination du néosalvarsan par la bile. *C. R. Soc. Biol.*, 1915, p. 468.

1916

- DANYSZ. — Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques. *C. R. Ac. Sc.*, 1916, p. 246.
- HUDELO et MONTLAUR. — Le 102. Etude clinique et expérimentale. *Soc. Méd. Hôp.*, 21 juill. 1916, p. 1186.
- LANGEVIN et BRULÉ. — Ictères syphilitiques secondaires avec rétention biliaire dissociée. Action du néosalvarsan sur le foie. *Soc. Méd. Hôp.*, 17 nov. 1916.
- LANTEVIN, BRULÉ et MARIE. — *Soc. Méd. Hôp.*, 22 déc. 1916.
- SCHAMBERG, KOLMER a. RAIZIN (A.). — The administration of arsenobenzol by mouth. *J. Am. Med. Assoc.*, 23 déc. 1916.
- VUAFLART. — *Annales des falsifications et des fraudes*, 1916, n° 94 et n° 95.

1917

- AZÉMAR. — Traitement de la syphilis par les injections rectales de novarsénobenzol. *Th. Toulouse*, 1917-18.
- CAVINA. — Sul comportamento dell'urina dopo la iniezione endovenosa di salvarsan. *Giorn. Ital. delle mal. ven. e della pelle.*, 7 oct. 1917, p. 263.
- Ematoporfirinuria da salvarsan. *Giorn. Ital. delle mal. ven. e della pelle.*, 21 nov. 1917, p. 315.
- DANYSZ. — Pathogénie et classification des maladies infectieuses. *Revue Scientifique*, 1917, n° 14.

1918

- AZÉMAR. — Etudes clinique et physiologique comparées sur l'administration et l'absorption rectale du novarsénobenzol. *Ann. Derm. et Syphil.*, 1918-19, p. 14.
- KOHN-ABREST. — *Bulletin de la Société de Médecine Légale*, 1918.

1919

- ABATTUCCI. — Accidents dûs au néosalvarsan. *Bull. Soc. Path. Exot.*, Paris, 1919, t. XII, p. 347.
- BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. *Thèse Paris*, 1919-20.
- CHABROL et KHOURY. — L'ictère des arsénobenzols. *Paris Médical*, 13 déc. 1919, p. 467.
- ESCHBACH. — Contribution au rôle du novarsénobenzol dans les ictères chez les syphilitiques et dans les dyscrasies sanguines. *Soc. Méd. Hôp.*, déc. 1919, p. 1121.
- FONZÈS-DIACON. — *Précis de Toxicologie*, Paris, 1919.
- LABBÉ et LANGLOIS. — Purpura hémorragique aigu par intoxic. arsenicale. *Soc. Méd. Hôp.*, 25 juillet 1919, p. 786.
- MARÉCHAL. — Les hautes doses de cacodylates en thérapeutique. *Thèse Paris*, 1919.
- PORAK. — Corrélation de la cholestérinémie et du pronostic dans certaines conditions cliniques et expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 8 févr. 1919, p. 123.

SICARD, HAGUENAU et KUDELSKY. — Traitement de la syphilis nerveuse chronique. Les éléments de contrôle de la médication arsenicale. *Soc. Méd. Hôp.*, 17 oct. 1919, p. 833.

1920

ABITBOUL. — Contribution à l'étude étiologique et pathogénique des ictères post-arsénobenzoliques. *Thèse Bordeaux*, 1920-21.

BAILEY a. MAC KAY. — *Arch. of Int. Med.*, 1920, t. 25, p. 546.

BRIN. — Les érythrodermies arsénobenzolées. *La Médecine*, nov. 1920.

BRULÉ. — *Recherches récentes sur les ictères*. Masson, 1920.

CHEVALIER et PAILLARD. — L'ictère post-arsénobenzolique des syphilitiques. *J. Méd. F.*, févr. 1920.

DEBON. — Contribution à l'étude des accidents cutanés de l'arsénothérapie. *Thèse Paris*, 1920.

DE SAINT-RAT et RONFAUT. — Sur le dosage de petites quantités de sucre réducteur dans les liquides de l'organisme. *Bull. Soc. Pharm.*, 1920, t. 27, p. 289.

EMERY et MORIN. — Accidents des arsénobenzènes et anaphylaxie. *Paris Médical*, 24 janv. 1920.

GALONNIER. — Etude comparée de l'élimination urinaire de l'arsenic pendant l'administration intramusculaire du sulfarsénol. *Ann. Derm. et Syph.*, 1920, p. 381.

GASTOU. — Les accidents des arsénobenzols. *Bull. Méd.*, oct. 1920, p. 955.

HALLAM. — Post-salvarsan jaundice. *The Lancet*, 1920, I, p. 1356.

HUDELO et RABUT. — Erythrōdermie arsenicale généralisée avec œdème par le sulfarsénol. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 13 mai 1920.

MACKENZIE WALLIS. — Cité in *Med. Res. Counc. Spec. Reports*, n° 66, p. 54.

MILIAN. — Les érythèmes arsenicaux du neuvième jour. *Revue de Médecine*, 1920, p. 223.

NICAUD. — Ictères consécutifs au traitement par le néo-salvarsan et le salvarsan. *P. M.*, 22 mai 1920.

- POMARET. — L'élimination des arsénobenzols. *La Médecine*, nov. 1920, p. 123.
- SICARD. — Traitement de la syphilis nerveuse par les injections arsénicales à petites doses répétées et prolongées. *Pr. Méd.*, 8 mai 1920, p. 281.
- STRATHY, SMITH a. HANNAH. — Delayed arsenical poisoning. *The Lancet*, 10 avril 1920.
- VILLARET. — Les notions cliniques récentes sur les ictères. *La Médecine*, 1920.
- WIDAL, ABRAMI et IANCOVESCO. — L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. *Pr. Méd.*, 11 déc. 1920.

1921

- ARNOZAN, PETGÈS et DAMADE. — Ictère mortel post-arsénobenzolique par intoxication. *Sté Fr. Derm. et Syphil.*, 17 mai 1921, p. 239.
- BROCQ. — La question des ictères chez les syphilitiques traités par les injections intraveineuses des nouveaux composés arsenicaux. *Bull. Méd.*, 19 mars 1921.
- DESAUX, BEAUXIS-LAGRAVE, BOUTELIER et BARBIER. — L'acétonurie au cours des érythrodermies exfoliantes post-arsénicales. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 9 juin 1921, p. 337.
- EMERY et MORIN. — *Le traitement actuel de syphilis*. Paris, Baillière, 1921.
- GAILLOT et GERBAY. — *Paris Médical*, n° 10, 1921.
- GAUTRELET. — *Annales des Maladies Vénériennes*, janv. 1921.
- KIRSCH A. u. FRUNDLICH I. — Zur Frage der Leberchaedigung bei Lues und Salvarsantherapie. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1921, t. 136.
- KOHN-ABREST, SICARD et PARAF. — L'élimination et la fixation des novarsénicaux organiques. *C. R. Ac. Sc.*, 30 janv. 1921.
- MEHRTENS. — Rectal injection of massive doses of neoarsphenamine. *J. Am. Med. Assoc.*, 26 févr. 1921, p. 574.

- MÉLAMET. — Quelques recherches expérimentales sur le novarsénobenzol. *Soc. de Méd. de Paris*, 29 janv. 1921, p. 34.
- PETGÈS. — Prurit féroce et érythrodermie exfoliante généralisée d'origine tuberculeuse (Tuberculose hépatique diffuse). *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 17 mai 1921, p. 233.
- SERGENT, RIBADEAU-DUMAS, BABONNEIX. — *Traité de Path. Méd. et de Thér. appliquée*, Paris, Maloine, 1921.
- WECHSELMANN u. HOBORST. — *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1921, 136-285.

1922

- BALTHAZARD. — *In Traité de pathologie médicale, Roger, Vidal et Teissier*, t. VI, 1922.
- CHEINISSE. — Arsénobenzènes et solutions glycosées hypertoniques. *Pr. Méd.*, 28 oct. 1922, p. 933.
- DESAUX, BEAUXIS-LAGRAVE, BOUTELIER et BARBIER. — Importance des troubles hépatiques dans la pathogénie des érythèmes arsénobenzoliques. *Pr. Méd.*, 5 août 1922.
- DUHOT. — Médication antichoc par le sérum glycosé concentré. *Pr. Méd.*, 21 janv. 1922, p. 61.
- FEINBERG. — Anémie aplastique par le novarsénobenzol. *J. Am. Med. Assoc.*, 11 mars 1922.
- GOUGEROT et BLAMOUTIER. — L'insuffisance protéopexique du foie dans les érythrodermies post-arsénobenzoliques; intolérance à tous les arsenicaux. *Soc. Méd. Hép.*, 31 mars 1922.
- LEREDDE. — Sur un cas de mort après injection de 914. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 14 déc. 1922.
- LESPINNE et WYDOOGHE. — *Annales des Maladies Vénériennes*, avril 1922.
- Purpura arsénobenzolique. *Bruux. Méd.*, 15 juin 1922, p. 399.
- MILIAN. — Localisations viscérales de l'arsenic dans l'organisme. *Rev. de Méd.*, 1922, p. 385.
- POMARET et BLAMOUTIER. — Recherches sur l'acidose au cours des érythrodermies post-arsenicales. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 9 mars 1922, p. 115.

- RABUT et OURY. — Le purpura au cours des intoxic. par le novarsénobenzol. *Pr. Méd.*, 20 sept 1922.
- ROGER. — *Physiologie normale et pathologique du foie*. Masson, Paris, 1922.
- ROUBIER, FLORENCE et PROBY. — *Lyon Médical*, 1922, p. 61.
- SÉZARY. — A propos du temps de saignement chez les sujets intolérants aux arsénobenzènes. *Soc. Méd. Hôp.*, 2 juin 1922, p. 862.
- STRAUSS u. BUERKMANN. — *Klin. Woch.*, 1922, p. 1407.
- UNDERHILL a. DAVIS. — The excretion of As after serial administration of arsphenamine and neoarsphenamine. *Arch. of Derm. a. Syph.*, janv. 1922, vol. 5, n° 1.
- WATRIN. — Une des contre-indications de la médéc. arsenic. de la syphilis. *Rev. Méd. Est.*, 1922, p. 553.
- WEIL (P.-E.) et ISCH-WALL. — Anémie aplastique pos-arsénobenzolique guérie par les transfusions répétées. *Soc. Méd. Hôp.*, 1922, p. 1424.
- WEIL (P.-E.), BOCAGE et ISCH-WALL. — Le temps de saignement chez les hépatiques. *Soc. Méd. Hôp.*, 26 mai 1922, p. 844.
- Le syndrome de l'insuffisance hémocrasique du foie. *Pr. Méd.*, 1^{er} juill. 1922.

1923

- BILLETER et MARFURT. — Teneur normale en arsenic du corps humain. *Helvetica Chimica acta*, 1923, VI, 780.
- CHARGIN a. ORGEL. — Jaundice in syphilitic persons receiving arsenical medication. *Arch. of Derm. and Syph.*, avril 1923, p. 495.
- DAVIOT. — Les purpuras arsénobenzoliques au cours du traitement de la syphilis. *Thèse Paris*, 1923.
- GASTOU et PONTOIZEAU. — Ictères précoces et tardifs d'origine novarsénobenzolique. *Soc. Méd. Hôp.*, 11 janv. 1923, p. 41.
- GIRBAL. — L'insuffisance hépatique des tuberculeux pulmonaires. *Prat. Méd. Franc.*, déc. 1923, p. 537.
- KLOEPPPEL. — Lues und salvarsan in ihrem zusammenhang mit Bilirubinaemie und Ikterus. *Derm. Zeitschr.*, 1923, t. 37, p. 137.
- MAHOUX. — Le traitement de la syphilis par l'acétylarsan. *Thèse Toulouse*, 1923-1924.

- MATHIEU. — Recherches sur la fixation au niveau des tissus et sur l'élimination urinaire et fécale de l'arsenic cacodylique et arsénobenzolique. *Thèse Nancy*, 1923.
- NICOLAS, GATÉ, LEBEUF. — Purpura aigu hémorragique post-novarsénobenzolique. *Ann. Derm. et Syph.*, déc. 1923, p. 705.
- RAYNAUD, MONTPELLIER et LACROIX. — Erythème scarlatiniforme desquamatif post-arsénobenzolique d'origine anaphylactique. *Soc. Méd. Hôp.*, 1923, p. 992.
- SÉZARY et PERNET. — L'amino-arséno-phénol. *Paris Médical*, 3 mars 1923, p. 216.
- UNDERHILL et AMATRUDA. — Passage de l'arsenic de la mère au fœtus. *J. Am. Med. Assoc.*, 15 déc. 1923, p. 2009.
- JÉDEL, M. et G. GIRAUD. — Anémie pernicieuse aplastique post-novar. avec hémorragies, purpura et atteinte hépatique. *Ann. Derm. et Syph.*, 1923, p. 713.
- VIGNES. — Physiologie obstétricale. Masson, Paris, 1923.
- WEIL (P.-E.) et ISCH-WALL. — Les états hémorragiques post-arsénobenzoliques. *Pr. Méd.*, 28 juill. 1923, p. 657.

1924

- CUSHNY. — A text-book of pharmacology and therapeutics, London, Churchill, 1924.
- GARIN. — Hépatite amibienne guérie par l'acétylarsan sans émétine. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 11 mars 1924.
- GEORGIADÈS. — Le purpura au cours du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes. *Thèse Paris*, 1924.
- GERRARD. — Recognition of latent jaundice during treatment with arsénobenzol compounds. *Brit. Med. Journ.*, 9 août 1924, p. 224.
- KARTAMISCHEW. — Der Einfluss der Salvarsans auf die Leberfunktion. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1924, t. 147, p. 100.
- KIRCH. — Un cas d'atrophie aiguë du foie et de dermatite après injections de Salvarsan. *Wien. Klin. Woch.*, t. 37, n° 32, 7 août 1924.

- LESNÉ. — Discussion du IV^e Congrès des pédiatres de langue française. Paris, sept.-oct. 1924.
- LITTMAN et HUTTON. — The use of arsphenamin and its derivatives administrated by rectum : a clinical study. *J. Am. Med. Assoc.*, 15 mars 1924.
- A. LUMIÈRE. — Le problème de l'anaphylaxie. Doin, Paris, 1924.
- MARFAN. — Discussion du IV^e Congrès des pédiatres de langue française. Paris, sept.-oct. 1924.
- MERKLEN, PAUTRIER et WOLF. — Réun. Derm. de Strasbourg, 9 mars 1924.
- MILIAN et SOLENTE. — Ictère toxique du novarsénobenzol. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1924, p. 129.
- OGIER et KOHN-ABREST. — Traité de chimie toxicologique. Paris, Doin, 1924.
- SCHAMBERG a. BROWN. — Bilirubin déterminations in the blood as a measure of liver damage in treatment with arsphenamin. *J. Am. Med. Assoc.*, 1924, p. 1911.
- SEMON. — An antidote for arsenic, bismuth and mercury poisoning. *Brit. Med. Journ.*, 12 avril 1924, p. 662.
- TIXIER. — Rapport IV^e Congrès des pédiatres de langue française. Paris, sept.-oct. 1924.

1925

- BERNHEIM. — The icterus-index. *J. Am. Med. Assoc.*, 1925, p. 291.
- BONNIN. — Les ictères de la syphilis acquise. *Gaz. Sc. Méd. Bordeaux*, 26 avril 1925.
- DEJUST et VIGNES. — Répartition de l'arsenic dans le placenta après injection de novarsénobenzol. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. II, p. 314.
- DUFOUR et BARUCH. — Un cas d'anémie pernicieuse à rechutes traité par l'acide arsénieux. *Soc. Méd. Hôp.*, 6 février 1925.
- DUJARDIN et DECAMPS. — Anaphylaxie et actions pexiques en dermatologie. *Ann. Derm. et Syph.*, déc. 1925.
- MASSON. — Injections intramusculaires d'arsénobenzol dans leurs rapports avec les réactions de la glande hépatique. *Paris Médical*, 1925, n° 46, p. 403.

- MASSON. — Pathogénie clinique et expérimentale des ictères dits arsénobenzoliques. *Thèse Strasbourg*, 1925.
- PIOTROWSKY. — De la bilirubinémie, moyens d'estimation, valeur diagnostique. *Pr. Méd.*, 12 sept. 1925, p. 1222.
- SEDLAK. — Le glucose dans le traitement de la syphilis et des affections cutanées. *Bratislavske Lekarske Listy*, n° 3, déc. 1925.
- SHATTUCK, BROWNE et PRESTON. — Clinical value of recent tests for liver function. *Am. J. Med. Sc.*, 1925, t. 170.
- THORAL. — Recherches sur la fixation et l'élimination de l'acétylarsan. *Thèse Lyon*, 1925.

1926

- AUBERTIN. — Purpura, anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post-arsénobenzoliques. *Monde Médical*, 15 nov. 1926, p. 885.
- BERTRAND. — Des troubles hépatiques survenant au cours du traitement antisyphilitique par les sels arsenicaux organiques. *Brux. Méd.*, 17 janv. 1926, p. 380.
- BRETON et MORTREUX. — Erythrodermie arsenicale. *Soc. Méd. Nord*, juin-juill. 1926.
- DARGEIN et DORÉ. — Un cas de mort par le tréparsol. *Soc. Méd. Hôp.*, 26 nov. 1926, p. 1653.
- FÉRON. — Purpuras post-arsénobenzoliques. *Bruxelles Médical*, 20 juin 1926.
- GRIOLET. — Contrib. à l'étude de la médic. arsenicale organique dans les anémies. *Thèse Lyon*, 1926.
- LAZERAT. — L'ictère grave apparaissant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes. *Th. Paris*, 1926.
- LESPINNE et FÉRON. — Les purpuras post-arsénobenzoliques. *3^e Congrès Derm. et Syph. de langue française*. Bruxelles, juill. 1926.
- G. LÉVY. — Anémie grave consécutive à des injections de novarsénobenzol. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 11 févr. 1926.
- A. LUMIÈRE. — Les flocculats invisibles. *L'art médical*, 28 février 1926.

- MILIAN. — Erythème du 9^e jour. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 8 juill. 1926.
- MINET. — A propos des ictères chez les syphilitiques traités par les divers arsénobenzols.
Echo Méd. Nord, 1926.
- ODDO et ZUCCARELLI. — Les sympathèses hépato-spléniques.
Gaz. Hôp., 10-17 juill. 1926.
- PADERI. — Sul contenuto in glicogeno del fegato e dei muscoli nell' avvelenamento par arsenico. *Arch. di Farmacologia Speriment.* Rome XLI, p. 47-49, 1926.
- RAVAULT. — Les arsenicaux par la voie buccale dans le traitement et la prophylaxie de l'amibiase et des diverses infections intestinales. *Pr. Méd.*, n° 32, avril 1926.
- ROUX. — Rech. sur le passage de la mère au fœtus de quelques arsenicaux et en part. de l'acétylarsan. *Th. Pharm. Lyon*, 1926.
- SICARD. — Anémie aplastique et purpura hémorragique post-arsénobenzoliques. *Thèse Paris*, 1926.
- SZANDICZ. — L'injection de la conjonctive comme signe d'intol. au novarsénobenzol. *Wien. Klin. Woch.*, 24 juin 1926.
- WIDAL et Mme BERTRAND-FONTAINE. — Syndrome hémat. grave après une série de novar. *Méd. Hôp.*, mai 1926.
- ZIELER. — Lésions hépatiques au cours de la syphilis et de son traitement, et leur signification pour le médecin praticien. *Münch. Med. Woch.*, n° 4, 22 janv. 1926.
-

TABLE des MATIÈRES

<i>Introduction</i>	9
<i>Première partie : Etude physiologique. - Métabolisme de l'arsenic introduit dans l'organisme. - Rôle du foie</i>	17
Chapitre Premier — Définitions Générales	19
Chapitre II. — Modes d'Introduction de l'arsenic	21
Chapitre III. — Localisation de l'arsenic ..	33
Chapitre IV. — Elimination de l'arsenic...	45
Chapitre V. — Métabolisme de l'arsenic chez la femme enceinte, le fœtus et l'enfant.....	57
<i>Deuxième partie : Etude anatomo-clinique</i>	63
Chapitre Premier. — Le foie au cours d'un traitement arsenical.....	65
Chapitre II. — Le foie au cours d'une intoxication arsenicale aiguë.....	97
Chapitre III. — Observations	103

<i>Troisième partie : Etude physio-pathologique :</i>	
<i>Fonctions hépatiques et arsenic</i>	137
Chapitre Premier. — Fonction exocrine...	141
Chapitre II. — Fonctions endocrines.....	147
Chapitre III. — Accidents arsenicaux et anaphylaxie ; rôle du foie.....	171
<i>Quatrième partie : Conditions Générales - Appli- cations thérapeutiques</i>	181
<i>Conclusions</i>	191
<i>Bibliographie.....</i>	195
